

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Analiza efektywności klinicznej dla
produktu leczniczego Nasometin[®]
(furoinian mometazonu)
w leczeniu objawów sezonowego
alergicznego lub całorocznego
zapalenia błony śluzowej nosa
u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat
i starszych oraz w leczeniu polipów
nosa u dorosłych w wieku
co najmniej 18 lat

Kraków, październik 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	7
Indeks skrótów.....	9
Streszczenie	10
1. Metodyka	15
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	15
1.2. Pytanie kliniczne.....	16
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	16
1.4. Metody identyfikacji badań.....	19
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	19
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	20
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	20
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	21
1.6. Ocena jakości danych	21
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	21
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	22
1.7. Analiza ilościowa	23
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	23
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	23
1.7.1. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	24
1.8. Metaanaliza statystyczna	24
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	24
1.8.2. Analiza heterogeniczności	24
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu	25
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	25
1.9. Porównanie pośrednie	26
2. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	27
2.1. Porównanie MOM vs FLU.....	27
2.1.1. Populacja pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa.....	27
2.1.2. Populacja pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa	27
2.1.3. Populacja pacjentów z całorocznym niealergicznym nieżytem błony śluzowej nosa	27
2.1.4. Populacja pacjentów z palipami błony śluzowej nosa	27
2.2. Porównanie MOM vs BUD.....	28
3. Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.....	29
3.1. Porównanie MOM vs FLU.....	29
3.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	29
3.1.2. Charakterystyka interwencji	30
3.1.3. Skuteczność kliniczna.....	30
3.1.4. Bezpieczeństwo.....	30
4. Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu w populacji pacjentów z całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa	31

4.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	31
4.2.	Heterogeniczność metodologiczna	34
4.1.	Heterogeniczność kliniczna	34
4.1.1.	<i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</i>	36
4.1.2.	<i>Charakterystyka interwencji</i>	39
4.2.	Skuteczność kliniczna – badanie <i>Mandl 1997</i>	39
4.2.1.	<i>Łączna ocena objawów nosowych w okresie pierwszych 15 dni leczenia</i>	39
4.2.2.	<i>Łączna ocena objawów nosowych – ocena pacjenta</i>	40
4.2.3.	<i>Łączna ocena objawów nosowych – ocena lekarza</i>	40
4.2.4.	<i>Średnia liczba dni wolnych od objawów</i>	41
4.2.1.	<i>Ogólny stan pacjenta</i>	41
4.2.2.	<i>Odsetki pacjentów stosujących leczenie doraźne</i>	41
4.3.	Bezpieczeństwo	42
4.3.1.	<i>Zgony</i>	42
4.3.1.	<i>Przerwanie leczenia</i>	42
4.3.2.	<i>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</i>	43
4.4.	Skuteczność kliniczna – badanie <i>Gupta 2004</i>	45
4.4.1.	<i>Ocena indywidualnych objawów nosowych</i>	45
4.4.2.	<i>Łączna ocena objawów nosowych</i>	46
4.4.3.	<i>Ocena skuteczności leczenia dokonywana przez pacjentów</i>	46
4.4.1.	<i>Stosowanie leczenia doraźnego</i>	47
4.5.	Bezpieczeństwo	47
4.5.1.	<i>Zdarzenia niepożądane ogółem</i>	48
4.6.	Skuteczność kliniczna <i>NCT00783224</i>	48
4.6.1.	<i>Łączna ocena objawów nosowych</i>	49
4.7.	Bezpieczeństwo	49
4.7.1.	<i>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)</i>	49
4.7.2.	<i>Zdarzenia niepożądane (AEs)</i>	49
4.8.	Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu w populacji dzieci w wieku 6-12 lat z całorocznym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa	50
4.8.1.	<i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</i>	51
4.8.2.	<i>Charakterystyka interwencji</i>	52
4.8.3.	<i>Skuteczność kliniczna</i>	53
4.8.3.1.	<i>Całkowita ocena nasilenia objawów nieżyty nosa</i>	53
4.8.3.2.	<i>Ocena jakości życia w oparciu o specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia</i>	54
4.8.4.	<i>Bezpieczeństwo</i>	54
5.	Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z polipami błony śluzowej nosa	55
5.1.	Porównanie MOM vs PL	55
5.1.1.	<i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</i>	56
5.1.2.	<i>Charakterystyka interwencji</i>	63
5.1.3.	<i>Heterogeniczność metodologiczna</i>	64
5.1.4.	<i>Heterogeniczność kliniczna</i>	64
5.1.5.	<i>Skuteczność kliniczna</i>	65
6.	Analiza porównawcza efektywności klinicznej propionianu flutykazonu podawanego w formie spray`u do nosa z placebo w populacji dorosłych pacjentów z polipami błony śluzowej nosa	69
6.1.1.	<i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</i>	70
6.1.2.	<i>Charakterystyka interwencji</i>	76
6.1.3.	<i>Heterogeniczność metodologiczna</i>	76
6.1.4.	<i>Heterogeniczność kliniczna</i>	77

6.1.5. Skuteczność kliniczna	77
7. MOM vs FLU (w formie sprayu) w populacji dorosłych pacjentów z polipami nosa - wyniki porównania pośredniego	80
7.1. Wstęp	80
7.2. Skuteczność kliniczna	80
7.2.1. Niedrożność nosa	81
7.2.2. PNIF 82	
7.2.3. Ocena węchu	83
7.2.4. Ocena kataru	84
7.3. Bezpieczeństwo	86
7.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	86
7.3.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	87
7.3.1. Utrata pacjentów z badania ogółem	88
7.3.1. Utrata pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia	90
8. Analiza porównawcza efektywności klinicznej propionianu flutykazonu w formie kropli do nosa z placebo w populacji pacjentów dorosłych z polipami błony śluzowej nosa	92
8.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	93
8.1.2. Charakterystyka interwencji	98
8.1.3. Heterogeniczność metodologiczna	98
8.1.4. Heterogeniczność kliniczna	99
8.1.5. Skuteczność kliniczna	99
9. MOM vs FLU (w formie kropli) w populacji pacjentów z polipami nosa- wyniki porównania pośredniego	102
9.1. Wstęp	102
9.2. Skuteczność kliniczna	102
9.2.1. Ocena palipów	103
9.2.2. Niedrożność nosa	104
9.2.3. PNIF 105	
9.2.4. Ocena kataru	108
9.3. Bezpieczeństwo	109
9.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	110
9.3.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	111
9.3.3. Krwawienie z nosa (epistaxis)	112
9.3.4. Infekcje górnych dróg oddechowych	114
9.3.5. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs	115
10. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej furoinianu mometazonu we wnioskowanych wskazaniach	119
10.1. Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z placebo w populacji dzieci w wieku ≥3 lat z całorocznym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa (w oparciu o dane z badania RCT) ..	119
10.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	120
10.1.2. Charakterystyka interwencji	121
10.1.3. Skuteczność kliniczna	121

10.1.3.1.	Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena lekarza).....	123
10.1.3.2.	Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta)	123
10.1.3.3.	Średnia zmiana w TNNSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15	124
10.1.3.4.	Średnia zmiana w TSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15	124
10.1.3.5.	Ocena objawów nosowych względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15	124
10.1.3.6.	Przekrwienie/niedrożność nosa w dniach 1-29	125
10.1.3.7.	Ogólny stan PAR (ocena lekarza)	126
10.1.4.	Bezpieczeństwo	126
10.1.4.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	126
10.1.4.2.	Najczęściej notowane AEs	127
10.1.4.3.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem.....	127
10.1.4.4.	Najczęściej notowane AEs związane z leczeniem	128
10.1.4.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	128
10.1.4.6.	Utrata pacjentów z badania ogółem	128
10.1.4.7.	Przyczyny utraty pacjentów z badania	129
10.2.	Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z placebo w populacji dzieci w wieku ≥3 lat z całorocznym nieżytem błony śluzowej nosa	130
10.2.1.	<i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</i>	131
10.2.2.	<i>Charakterystyka interwencji</i>	131
10.2.3.	<i>Skuteczność kliniczna</i>	132
10.2.3.1.	Ocena objawów nosowych	132
10.2.4.	Bezpieczeństwo	132
10.2.4.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	132
10.2.4.2.	Ciężkie AEs ogółem.....	132
10.2.4.3.	Najczęściej notowane AEs	133
10.3.	Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z placebo w populacji dorosłych z całorocznym niealergicznym nieżytem błony śluzowej nosa	134
10.3.1.	<i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</i>	135
10.3.2.	<i>Charakterystyka interwencji</i>	135
10.3.3.	<i>Skuteczność kliniczna</i>	135
10.3.3.1.	Wskaźnik poprawy objawów	136
10.3.3.2.	Odpowiedź na leczenie	137
10.3.3.3.	Stosowanie leczenia doraźnego	137
10.3.4.	<i>Jakość życia</i>	138
10.3.5.	Bezpieczeństwo	138
10.4.	Analiza porównawcza w zakresie ogólnej preferencji ze stosowania furoinianu mometazonu oraz propionianu flutykazonu w grupie chorych z nieżytem nosa	139
10.4.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	140
10.4.1.2.	Charakterystyka interwencji.....	141
10.4.1.3.	Skuteczność	141
10.4.1.4.	Ocena i preferencje pacjenta względem indywidualnych doznań sensorycznych danej terapii	142
10.4.1.5.	Ogólna preferencja pacjenta względem zastosowanego leczenia w oparciu o doznania sensoryczne	144
11.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	145
11.1.	Cel.....	145
11.2.	Zakres oceny bezpieczeństwa	145
11.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie CHPL dla produktu Nasometin®	146
11.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL	147
11.5.	Wpływ leczenia furoinianem mometazonu na wzrost/metabolizm kostny u dzieci.....	147
11.5.1.	<i>Badanie Agertoft 1999</i>	148

11.5.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	149
11.5.1.2.	Charakterystyka interwencji.....	150
11.5.1.3.	Bezpieczeństwo	150
11.6.	Porównanie bezpieczeństwa furoinianu mometazonu na tle innych (w tym refundowanych) GKS stosowanych donosowo	153
11.6.1.	<i>Biodostępność poszczególnych GKS różni się</i>	153
11.6.2.	<i>Wpływ na HPA</i>	154
11.6.3.	<i>Metaplazja nabłonnka błony śluzowej nosa</i>	156
11.6.4.	<i>Ryzyka jaskry i zaćmy</i>	156
12.	Wnioski	158
12.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej	158
12.2.	Preferencje pacjenta wpływające na <i>compliance</i> terapeutyczny leczenia.....	159
12.3.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	159
13.	Ograniczenia	161
14.	Dyskusja	162
14.1.	Wyszukiwanie.....	162
14.2.	Wybór komparatora.....	163
14.3.	Wiarygodność zewnętrzna	163
14.4.	Wiarygodność wewnętrzna	164
14.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	167
15.	Załączniki	171
15.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	171
15.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	171
15.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	217
15.4.	Opis skali Jadad – ocena włączonych do analizy badań RCT	218
15.1.	Formularze ekstrakcji danych.....	225
15.1.1.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)</i>	225
15.1.2.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)</i>	226
15.1.3.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)</i>	227
15.1.4.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)</i>	228
15.1.5.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)</i>	228
15.1.6.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)</i>	228
16.	Piśmiennictwo	230
16.1.	Badania włączone do przeglądu.....	230
16.2.	Dodatkowe dane wykorzystane w analizie	231
16.3.	Przeglądy systematyczne.....	232
16.4.	Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego	232
16.4.1.	<i>Nieadekwatna populacja</i>	232
16.4.2.	<i>Nieadekwatny komparator (dawkowanie)</i>	233
16.4.3.	<i>Nieadekwatne punkty końcowe</i>	233
16.4.4.	<i>Inne opracowania wtórne</i>	233
17.	Spis tabel	234
18.	Spis Wykresów i rysunków	239

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: październik 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Sandoz Polska Sp. z o. o.*

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane
ANN	Alergiczny nieżyty nosa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
BID	Dwa razy dziennie
BUD	Budezonid
DB	Podwójnie ślepa próba (ang. Double blind)
DBRCT	Badanie randomizowane przeprowadzone techniką podwójnie ślepej próby
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
FLU	Propionian flutykazonu
GKS	Glikokortykosteroidy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
MOM	Furoinian mometazonu
nANN	nie-alergiczny nieżyt nosa
PAR	Przewlekły (całoroczny) alergiczny nieżyt nosa
PL	Placebo
PNIF	Przepływ powietrza w obrębie nosa (ang. <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i>)
PRQLQ	Kwestionariusz do oceny jakości życia w oparciu o daną chorobę (ang. <i>Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>)
QD	Raz dziennie
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SAR	Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa
TNSS	Zmiany nasilenia objawów nosowych (ang. total nasal symptom score)
TOSS	Zmiany nasilenia objawów ocznych (ang. total ocular symptom score)
TSS	Całkowita ocena objawów (ang. total symptom score)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Nasometin® (furoinian mometazonu) z refundowanymi glikokortykosteroidami stosowanymi donosowo:

- ✓ propionianem flutykazonu w dawce i sposobie podania zgodnym ze wskazaniami do stosowania refundowanych produktów leczniczych - Fanipos®, Flixonase®, Flixonase Nasal® – komparator główny;
- ✓ budezonidem w dawce i sposobie podania zgodnym ze wskazaniami do stosowania refundowanego produktu leczniczego Tafen Nasal® – komparator dodatkowy [5].

w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego nieżytu błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sandoz Polska Sp. z o. o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA oraz Cochrane Collaboration (ang. Cochrane Reviewer's Handbook).

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Nasometin®, przeglądu wskaźników epidemiologicznych oraz najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, a także rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu leczniczego ze środków publicznych. Przedstawiono również informacje dotyczące wybranych interwencji opcjonalnych, tj. refundowanych w Polsce preparatów zawierających propionian flutykazonu tj. Fanipos®, Flixonase®, Flixonase Nasule® i budezonid - tj. Tafen Nasal®.

W ramach systematycznego wyszukiwania w pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz rejestr trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia.

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa dokonano identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego, bazy EMA, URPL, FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków) oraz literatury.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad.

Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu Excel Microsoft Office oraz pakietu statystycznego StatsDirect 3.0.128. W celu przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie cztery randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (RCT) bezpośrednio porównujące efekty leczenia furoinianem mometazonu podawanym w spray`u w dawce 200 µg/d z propionianem flutykazonu w analogicznej dawce, oceniających efekty leczenia w grupie pacjentów z sezonowym alergicznym (*Filipovic 2007*¹) oraz całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (*Gupta 2004, Mak 2013, Mandl 1997, NCT00783221*).

Nie zidentyfikowano badań typu *head to head* porównujących furoinian mometazonu z propionianem flutykazonu we wskazaniu leczenie polipów nosa u dorosłych. Dlatego zmodyfikowano kryteria włączenia do przeglądu, w taki sposób aby umożliwić identyfikację badań typu RCT bezpośrednio porównujących MOM oraz FLU z komparatorem wspólnym – placebo. Ostatecznie odnaleziono łącznie cztery randomizowane próby kliniczne porównujące analizowaną interwencję z placebo: *Small 2005, Stjarne 2006 (1), Stjarne 2006 (2)* i *NCT01386125*, trzy badania porównujące propionian flutykazonu w formie

¹ Wyniki badania *Filipovic 2007* dostępne jedynie w formie streszczenia

spray`u z placebo: *Holmberg 1997, Jankowski 2009, Lund 1998*, a także trzy badania porównujące propionian flutykazonu podawany w formie kropelek z placebo: *Ehnhage 2009, Keith 2000, Penttila 2000*.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących MOM vs BUD spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie zidentyfikowano również prac, w których porównywano by efekty leczenia MOM vs FLU w leczeniu chorych z niealergicznym nieżytem nosa. Odnaleziono natomiast pracę *Lundblad 2001* będącą badaniem o najwyższej wiarygodności, porównującą efektywność kliniczną furoinianu mometazonu z placebo. Nie zidentyfikowano takich prac dla propionianu flutykazonu².

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż furoinian mometazonu jest obecnie jedynym lekiem posiadającym zarejestrowane wskazanie w leczeniu pacjentów młodszych tj. od 3 roku życia (wskazania dla komparatora dotyczą populacji od 4 roku życia) w ramach dowodów dodatkowych przedstawiono wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów od 3-11 roku życia (*Study P0633AM1 oraz Meltzer 2013*).

Przedstawiono również wyniki badania *Meltzer 2005*, w którym dokonano porównawczej oceny preferencji w wyborze leczenia pomiędzy MOM a FLU w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (*Meltzer 2005*).

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa furoinianu mometazonu w oparciu o dane z CHPL dla produktu leczniczego Nasometin® oraz informacje zidentyfikowane na stronach EMA, FDA oraz URPL. Dodatkowo, przedstawiono wyniki badania *Agertoft 1999*, badającego wpływ długoterminowego leczenia mometazonem na metabolizm/wzrost kostny u dzieci, a także prace oceniające bezpieczeństwo stosowania furoinianu mometazonu na tle innych, w tym refundowanych glikokortykosteroidów stosowanych donosowo.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa

Wyniki badania *Filipovic 2007* wskazują, iż w czasie trzech tygodni leczenia podanie furoinianu mometazonu w formie spray`u w dawce 200 µg/d pozwoliło na osiągnięcie istotnej redukcji nasilenia objawów nosowych, jak również ocznych, podobnie jak leczenie propionianem flutykazonu podawanym w formie spray`u dawce 200 µg/d w grupie chorych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa. Profil bezpieczeństwa furoinianu mometazonu w przyrównaniu z komparatorem w grupie chorych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa w świetle dostępnych danych uznano za porównywalny.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa

W grupie pacjentów dorosłych z całorocznym alergicznym nieżytem nosa zastosowanie furoinianu mometazonu w dawce 200 µg/d pozwala na uzyskanie nieznacznie większej redukcji nasilenia objawów ze strony nosa zarówno w ocenie samego pacjenta jak również lekarza w porównaniu z propionianem flutykazonu podawanym w analogicznej dawce. Ponadto chorzy leczeni MOM nieznacznie rzadziej korzystali z opcji leczenia doraźnego. Odsetek chorych, u których w czasie trwania badania nastąpiła konieczność podania loratadyny w grupie leczonych furoinianem mometazonu wynosił 54%, podczas gdy w grupie komparatora - 57%. Oszacowany iloraz szans dla ocenianego punktu końcowego wynosi OR = 0,90 (95% CI: 0,58; 1,39).

Średnia liczba dni bez objawów choroby była również nieznacznie niższa w grupie MOM w porównaniu z grupą chorych leczonych FLU (10 dni vs 11 dni). Różnice nie były istotne statystycznie.

Ponadto, ogólna kondycja pacjentów poddanych leczeniu w ocenie lekarzy w grupie pacjentów leczonych MOM w dawce 200 µg/d była istotnie lepsza niż chorych poddanych leczeniu FLU w analogicznej dawce (p = 0,04).

Analizując profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji, można wnioskować, iż podanie MOM w dawce 200 µg/d związane było z nieznacznie niższą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą chorych poddanych leczeniu FLU w dawce 200 µg/d. Szansa występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie MOM w dawce 200 µg/d stanowiła jedynie 80% tej częstości w grupie FLU podawanym w dawce 200 µg/d. Podobnie chorzy leczeni MOM w dawce 200 µg narażeni byli na nieznacznie niższe ryzyko występowania przerwania leczenia z powodu AE, AE związanych z leczeniem, kaszlu, kataru, krwawienia z nosa, nieżyty nosa, podrażnienia nosa oraz bólów i zawrotów głowy, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych. Różnica w częstości występowania wymienionych zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami jest nieistotna statystycznie.

² „Opinia Rady Przejrzystości nr 283/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję fluticasonum we wskazaniu: nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa,”

W populacji dzieci w wieku od 6 do 12 roku życia z całorocznym alergicznym nieżytem nosa podanie MOM w dawce 100 µg/d związane było z istotnie większą poprawą w zakresie redukcji nasilenia objawów nosowych w porównaniu z grupą przyjmująca FLU w dawce analogicznej po czterech tygodniach leczenia (MD = 0,74 (95% CI: 0,04; 1,44). Uzyskane efekty terapeutyczne znalazły swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia u dzieci poddanych terapii furoinianem mometazonu. Średnia redukcja liczby punktów w skali PRQLQ po czterech tygodniach leczenia była istotnie większa w grupie MOM w porównaniu do grupy FLU (p = 0,0008). Brak jest obecnie danych przedstawiających bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji w tej grupie chorych.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu w populacji pacjentów dorosłych z polipami błony śluzowej nosa

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania furoinianu mometazonu podawanego w formie spray`u w dawce 200 µg/d zarówno w porównaniu z propionianem flutykazonu podawanym w formie spray`u w dawce 400 µg/d, jak i w formie kropli do nosa w dawce 400/800 µg/d u pacjentów dorosłych. Obie porównywane interwencje cechowały się zbliżoną skutecznością w redukcji wielkości/powierzchni polipów, podobnie również wpływały na zwiększenie drożności/przepływu powietrza przez otwory nosowe, redukując również samo nasilenie objawów towarzyszących.

Wyniki porównania pośredniego furoinianu mometazonu podawanego w formie spray`u w dawce 200 µg/d w porównaniu z propionianem flutykazonu podawanym w formie spray`u w dawce 400 µg/d u dorosłych pacjentów z polipami nosa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych:

- niedrożność nosa - MD = 0,18 (95% CI: -0,22; 0,58);
- przepływ powietrza przez nos (PNIF)- MD =-4,83 (95% CI: -20,57; 10,90);
- utrata węchu - MD = 0,09 (95% CI: -0,19; 0,37);
- ocena kataru - MD = 0,03 (95% CI: -0,19; 0,25).

Analizując profil bezpieczeństwa porównywanych technologii można wnioskować, iż obie interwencje nie różnią się pod względem bezpieczeństwa. Nieznacznie niższą częstość występowania następujących punktów końcowych w grupie MOM w porównaniu z grupą FLU obserwowano dla:

- AE ogółem - OR = 0,39 (95% CI: 0,05; 2,84);
- Utraty z badania ogółem - OR = 0,77 (95% CI: 0,11; 5,39);
- Utraty z badania z powodu niepowodzenia leczenia - OR = 0,55 (95% CI: 0,06; 4,90),

jednakże obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego furoinianu mometazonu podawanego w formie spray`u w dawce 200 µg/d w porównaniu z propionianem flutykazonu podawanym w formie kropli do nosa w dawce 400/800 µg/d u dorosłych pacjentów z polipami nosa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych:

- odsetka chorych, u których wystąpiła redukcja wielkości/powierzchni polipów nosa - OR = 1,01 (95% CI: 0,43; 2,41)³;
- odsetka chorych, u których wystąpiła poprawa w zakresie niedrożności nosa - OR = 0,85 (95% CI: 0,39; 1,88);
- przepływu powietrza przez nos (PNIF);
- odsetka chorych, u których wystąpiła poprawa w zakresie kataru - OR = 0,94 (95% CI: 0,36; 2,45).

Analizując profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji można wnioskować, iż obie interwencje nie różnią się pod względem bezpieczeństwa. Nieznacznie niższą częstość występowania następujących punktów końcowych w grupie MOM w porównaniu z grupą FLU obserwowano dla:

- AE ogółem - OR = 1,20 (95% CI: 0,41; 3,53);
- AE związanych z leczeniem - OR = 1,06 (95% CI: 0,34; 3,37);

³ Należy zauważyć, iż wynik dla porównania FLU vs PL wskazuje, iż leczenie FLU jest tak samo skuteczne jak PL

- Infekcji górnych dróg oddechowych - OR = 0,92 (95% CI: 0,33; 2,60);
- Krwawień z nosa - OR = 0,68 (95% CI: 0,14; 3,36),

jednakże obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

Ocena efektywności klinicznej furoinianu mometazonu w populacji młodszych dzieci (w wieku od 3 roku życia) z alergicznym nieżytem nosa

Wyniki badań klinicznych przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 3 roku życia wskazują, iż leczenie furoinianem mometazonu w dawce 100 µg/d w porównaniu do placebo związane jest z istotną statystycznie redukcją nasilenia objawów nosowych w czwartym tygodniu trwania badania ([MD = -0,9 (95% CI: -1,58; -0,22) zarówno w ocenie lekarza jak również samego pacjenta, redukuje również w sposób istotny nieprzyjemne objawy towarzyszące chorobie tj. przekrwienie oraz niedrożność nosa, poprawiając znamienne ogólny stan chorego. Ponadto, MOM jest terapią dobrze tolerowaną przez małych pacjentów. Profil bezpieczeństwa furoinianu mometazonu w tej grupie chorych nie różnił się od profilu bezpieczeństwa obserwowanego w grupie placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie MOM była niemal identyczna, jak w grupie placebo. Poszczególne, zaraportowane zdarzenia niepożądane tj. kaszel, ból głowy, gorączka, zapalenie gardła oraz krwawienie z nosa występowały numerycznie rzadziej w grupie chorych poddanych leczeniu MOM w dawce 100 µg/d w porównaniu do placebo, jednakże różnica w częstości ich występowania pomiędzy porównywanymi interwencjami nie była istotna statystycznie.

Porównanie preferencji pacjentów w zakresie wyboru leczenia

Wyniki badania *Meltzer 2005* oceniającego preferencje pacjentów w zakresie wyboru leczenia, w którym porównywano furoinian mometazonu z propionianem flutykazonu (oba w dawce 200 µg/d) w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, wskazują, iż leczenie MOM jest leczeniem preferowanym ze względu na brak nieprzyjemnych doznań smakowych, które towarzyszą terapii FLU. Obserwowane różnice w smaku/posmaku znalazły odzwierciedlenie w preferencjach co do wyboru terapii wśród pacjentów. Ponad 54% pacjentów wskazało, iż wybraliby leczenie MOM, w przypadku FLU było to niespełna 33% chorych (p = 003). Dodatkowo 47% pacjentów, z wysokim prawdopodobieństwem wybrałoby i przestrzegало leczenia furoinianem mometazonu, podczas gdy jedynie 25% dokonałoby wyboru propionianu flutykazonu (p = 0,03). Należy podkreślić, iż *compliance* terapeutyczny obok samej skuteczności leku stanowi istotny determinant powodzenia terapii. Podsumowując, terapia furoinianem mometazonu w porównaniu z propionianem flutykazonu w przypadku leczenia alergicznego nieżytku nosa jest terapią faworyzowaną ze względu na znikome własności smakowe/zmysłowe towarzyszące przyjmowaniu furoinianu mometazonu.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa potwierdziła, że furoinian mometazonu (produkt leczniczy Nasometin®) podawany donosowo w sprayu w dawce 100 µg/d (dzieci) i 200 µg/d (dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze) jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych z sezonowym alergicznym lub całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz w populacji dorosłych z polipami nosa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nasometin® do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: krwawienia z nosa (dotyczy dawkowania dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa). Rzadziej, ale również często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), pojawiają się: zapalenie gardła i zakażenie górnych dróg oddechowych (notowane niezbyt często przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa), ból głowy, podrażnienie gardła (przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa) oraz krwawienie z nosa, odczucie pieczenia w nosie, podrażnienie błony śluzowej nosa i jej owrzodzenie.

Porównując profil bezpieczeństwa na tle obecnie refundowanych substancji czynnych we wnioskowanych wskazaniach tj. propionianu flutykazonu oraz budesonidu, furoinian mometazonu jest lekiem o najniższej biodostępności wynoszącej 0,1% podanej dawki przy podaniu donosowym. Budesonid cechuje się najwyższą biodostępnością sięgającą 33% przy podaniu donosowym, podczas gdy biodostępność propionianu flutykazonu wynosi $< 2,0\%$ podanej dawki. Należy podkreślić, iż GKS o większej biodostępności, stwarzają, choć krótkotrwale (do czasu przejścia przez wątrobę) – wykazywać działanie ogólnoustrojowe.

Ponadto, furoinian mometazonu ze względu na obecność w cząsteczce estru furoinianu jest bardziej bezpieczny. Boczny łańcuch estru furoinianu czyni go bardziej lipofilnymi, co ułatwia jego adsorpcję i wychwyt przez błony nosowe. Cechy te

powodują, iż furoinian mometazonu staje się mniej biodostępny ogólnoustrojowo. Obecnie obok furoinianu flutykazonu jest on uznany, jako lek posiadający wzorcowy indeks terapeutyczny [40].

Wnioski te zdają się potwierdzać wyniki opublikowanego przez *Schafer 2011* [52] przeglądu systematycznego, różnicującego wybór rodzaju donosowego GKS bazując na ich skuteczności i bezpieczeństwie, i wskazują, iż najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa (*side effects score*) wykazuje furoinian mometazonu (TIX = 1), następnie propionian flutykazonu (TIX = 2), a najmniej korzystny – budezonid (TIX = 4). Obliczony indeks terapeutyczny - TIX (będący stosunkiem uzyskanego wskaźnika skuteczności do wskaźnika bezpieczeństwa) dla furoinianu mometazonu wynosi 7, natomiast dla budezonidu oraz propionianu flutykazonu wynosi jedynie 2.

Dodatkowo wyniki badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo długotrwałej terapii z zastosowaniem furoinianu mometazonu wskazują, iż podawanie leku w dawkach nawet 20-krotnie wyższych niż dawka zalecana nie wpływa na zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [40, 43], jak również na zahamowanie wzrostu kości, dlatego też może być bezpiecznie stosowany u dzieci. Ponadto, nie wykazano również, aby długotrwałe stosowanie furoinianu mometazonu przez okres 12 miesięcy wiązało się z ryzykiem rozwinięcia się atrofii lub/oraz metaplazji nabłonka błony śluzowej nosa.

Podsumowując, furoinian mometazonu jest lekiem charakteryzującym się dobrze udokumentowanym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z pozostałymi glikokortykosteroidami stosowanymi donosowo w leczeniu nieżytów i polipów nosa charakteryzuje się najniższą wchłaniałością. Co istotne jest to obecnie jedyny glikokortykosteroid, którego stosowanie licencjonowane jest w populacji pacjentów młodszych, tj. od 3 roku życia. Obecnie furoinian mometazonu jest jednym z nielicznych obok furoinianu flutykazonu GKS uznawanych za preparaty o najkorzystniejszej farmakokinetyce i minimalnej systemowej bioaktywności.

Wnioski

Furoinian mometazonu jest jednym z nowoczesnych GSK rekomendowanych do podania donosowo w leczeniu nieżytów oraz polipów błony śluzowej nosa. Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdzają, iż skuteczność furoinianu mometazonu jest numerycznie większa w porównaniu z propionianem flutykazonu. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic w zakresie efektywności klinicznej wyniki dodatkowych przytoczonych prac wskazują, iż istnieją różnice w zakresie zarówno preferencji jak również własności farmakokinetycznych pomiędzy furoinianem mometazonu a propionianem flutykazonu, które znajdują swoje odzwierciedlenie w powodzeniu terapii furoinianem mometazonu. Leczenie furoinianem mometazonu jest lepiej preferowane przez pacjentów ze względu na brak przykrych doznań smakowych, które zaobserwowano podczas terapii propionianem flutykazonu. Ponadto, leczenie furoinianem mometazonu ze względu na jego znikomą wchłaniałość oraz charakter lipofilny estru furoinianu uznawane jest za praktycznie nieobarczone ryzykiem ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, dlatego też furoinian mometazonu jako jedyny posiada zarejestrowane wskazanie do leczenia młodszych pacjentów od 3 roku życia, podczas gdy dla propionianu flutykazonu u chorych od 4 roku życia. Finansowanie furoinianu mometazonu pozwoli na zwiększenie wachlarza opcji terapeutycznych w omawianych wskazaniach a tym samym ułatwi dostęp do bezpiecznego leczenia glikokortykosteroidami, które stanowią najskuteczniejszą opcję w leczeniu zarówno nieżytów nosa jak i łagodnych do umiarkowanych postaci polipów nosa.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi HTA [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Porównanie pośrednie wyników;
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [7].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej furoinianu mometazonu w formie spray`u do nosa z:

- Propionianem flutykazonu oraz budezonidem, stosowanymi w formie spray`u do nosa w leczeniu dzieci oraz dorosłych, ze zdiagnozowanym sezonowym alergicznym lub całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w tym alergicznym całorocznym nieżytem błony śluzowej nosa);
- Propionianem flutykazonu w formie aerozolu/kropli do nosa oraz z budezonidem w formie spray`u do nosa w leczeniu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanymi polipami nosa.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sandoz Polska Sp. z o. o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania nieżyt nosa (w tym sezonowy/całoroczny alergiczny nieżyt nosa oraz całoroczny nieżyt nosa)

Składowe PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dzieci w wieku powyżej 3 lat oraz dorośli, ze zdiagnozowanym sezonowym alergicznym lub całorocznym zapaleniem błony	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia,

Składowe PICO	Kryteria włączenia	Kryteria włączenia
	śluzowej nosa (w tym alergicznym całorocznym nieżytem błony śluzowej nosa) – leczenie	
Interwencja	Furoinian mometazonu w formie spray`u do nosa w dawce całkowitej wynoszącej 200 µg/d (dawka zalecana) – patrz produkt leczniczy Nasometin®	Inne dawkowanie niż to wskazane w kryteriach włączenia, inny sposób podania niż ten wskazany w kryteriach włączenia
Komparatory	<u>Komparator główny:</u> Propionian flutykazonu w formie spray`u do nosa w dawce całkowitej wynoszącej 200 µg/d (dawka zalecana) – patrz produkt leczniczy Fanipos®/Flixonase® <u>Komparator dodatkowy***:</u> budezonid w dawce początkowej/podtrzymującej wynoszącej 200/400 µg/d (dawka zalecana) – patrz produkt leczniczy Tafen Nasal®	Inne dawkowanie niż to wskazane w kryteriach włączenia, inny sposób podania niż ten wskazany w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	<u>Skuteczność^:</u> Zmiana nasilenia objawów nosowych; Zmiana nasilenia objawów ocznych; Zużycie leków stosowanych doraźnie; Jakość życia pacjentów <u>Bezpieczeństwo</u>	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Rodzaj badań	Randomizowane próby kliniczne typu <i>head to head</i> bezpośrednio porównujące interwencję ocenianą i komparatory*	Badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku
Czas trwania leczenia	Co najmniej 2 tygodnie**	Badania krótsze niż wskazany minimalny okres trwania leczenia
Inne	Prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim	Badania w języku innym niż wskazany w kryteriach włączenia

*W przypadku braku badań typu *head to head* dla porównania furoinian mometazonu vs. propionian flutykazonu zakładano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego; **zgodnie z rekomendacjami opisanymi w APD [5] zalecany minimalny czas leczenia w przypadku SAR wynosi 4/2 tygodnie, podczas gdy w przypadku PAR 8/4 tygodnie; *** w przypadku dostępności badań *head to head* spełniających kryteria włączenia do przeglądu zarówno w kontekście interwencji ocenianej jak również komparatora (dawka, sposób podania etc.); ^co najmniej jeden z przedstawionych w tabeli punktów końcowych dotyczących skuteczności

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania polipy nosa

Składowe PICO	Kryteria włączenia	Kryteria włączenia
Populacja	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanymi polipami nosa (interwencje stosowane w ramach leczenia, a nie jako profilaktyka po zabiegu chirurgicznego usunięcia polipów nosa)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Interwencja	Furoinian mometazonu w formie spray`u do nosa w dawce całkowitej wynoszącej 200 µg/d (dawka zalecana) – patrz produkt leczniczy Nasometin®	Inne dawkowanie niż to wskazane w kryteriach włączenia, inny sposób podania niż ten wskazany w kryteriach włączenia
Komparatory	<u>Komparator główny:</u> Propionian flutykazonu w formie spray`u ¹ /kropli ² do nosa w dawce <u>początkowej/podtrzymującej</u> wynoszącej j 400/200 µg/dobę ¹ (dawka zalecana) lub 400 lub 800 µg/d ² – patrz produkt leczniczy Flixonase® ¹ /Flixonase Nasule ² <u>Komparator dodatkowy***:</u> budezonid w dawce <u>początkowej/podtrzymującej</u> wynoszącej 200/400 µg/d (dawka zalecana) – patrz produkt leczniczy Tafen Nasal®	Inne dawkowanie niż to wskazane w kryteriach włączenia, inny sposób podania niż ten wskazany w kryteriach włączenia

Składowe PICO	Kryteria włączenia	Kryteria włączenia
	<u>Skuteczność[^]:</u>	
Punkty końcowe	Zmiana nasilenia objawów nosowych; Zmiana nasilenia objawów ocznych; Redukcja wielkości polipa; Przepływ powietrza w obrębie nosa (PNIF); Jakość życia pacjentów.	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
	<u>Bezpieczeństwo</u>	
Rodzaj badań	Randomizowane próby kliniczne typu <i>head to head</i> bezpośrednio porównujące interwencję ocenianą i komparatory*	Badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opisy przypadków
Czas trwania leczenia	Co najmniej 4 tygodnie**	Badania krótsze niż wskazany minimalny okres trwania leczenia
Inne	Prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim	Badania w języku innym niż wskazany w kryteriach włączenia

*W przypadku braku badań typu *head to head* dla porównania furoinian mometazonu vs. propionian flutykazonu zakładano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego; **zgodnie z rekomendacjami opisanymi w APD [5] minimalny czas leczenia wynosi 4 tygodnie; *** w przypadku dostępności badań *head to head* spełniających kryteria włączenia do przeglądu zarówno w kontekście interwencji ocenianej jak również komparatora (dawka, sposób podania etc.); [^] co najmniej jeden z przedstawionych w tabeli punktów końcowych dotyczących skuteczności

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Badania o najwyższej dostępnej wiarygodności **oceniające efektywność kliniczną furoinianu mometazonu w dawce 100 µg dobowo (dawka zalecana) u dzieci w wieku od 3 r.ż.** jako, iż substancja czynna furoinian mometazonu jest **obecnie jedynym stosowanym glikokortykosteroidem (GKS)** posiadającym udokumentowaną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w populacji pacjentów pediatrycznych (tj. od 3 roku życia), podczas gdy produkty lecznicze zawierające propionian flutykazonu oraz budezonid dla pacjentów starszych tj. odpowiednio od 4 oraz 6 r.ż.;
- Badania o najwyższej zidentyfikowanej wiarygodności (RCT) dowodzące skuteczności leczenia **mometazonem furoinianu w dawce 100 µg dobowo (dawka zalecana) w populacji pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa;**
- Badania o najwyższej dostępnej wiarygodności porównujące **preferencje pacjentów** stosowanej interwencji względem komparatora.
- Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - badania przedstawiające różnice w biodostępności poszczególnych GKS stosowanych donosowo/doustnie oraz badania dotyczące wpływu poszczególnych GKS na oś podwzgórze-przysadka nadnercza, ryzyko powikłań ze strony oczu (jaskra, zaćma) jak również wpływ GKS na wzrost i metabolizm tkanki kostnej.

Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z firmą zlecającą analizę.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Nasometin® we wnioskowanym wskazaniu.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z, NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database*,

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku 15.1 i 15.2.

Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 25.08.2015. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (B.S-L., A.G.P.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją z udziałem osoby trzeciej (W.M.).

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku 15.1 i 15.2.

Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 25.08.2015. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (B.S-L., A.G.P.). W sytuacji wystąpienia niezgodności pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją z udziałem osoby trzeciej (W.M.).

Na etapie selekcji publikacji zastosowano ograniczenia dotyczące interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, poszukiwanych punktów końcowych, języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [6].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestr badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov). Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.08.2015 roku wg

strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: mometasone. Wyszukiwanie zawężono do badań o statusie *zakończone*, dla których dostępne były wyniki (*has results*).

W wyniku przeszukiwania ww. rejestru badań klinicznych odnaleziono łącznie 42 badania, z których dwie prace spełniały kryteria włączenia do przeglądu: *NCT01386125* [21] oraz *NCT00783224* [16].

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji, metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [9].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0–5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [7] i zamieszczono w podsumowaniu.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);

- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii notowanego w badaniach obserwacyjnych.

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia statystyczne wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2007, gdzie wszystkie formuły do obliczania parametrów statystycznych wprowadzono w sposób ścisły zgodnie z metodyką opracowaną przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* zawartą w [10] oraz w programie StatsDirect version 3.0.128.

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brana była wyłącznie metoda Peto. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń,

przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

1.7.1. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [4, 11]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu

Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4, 11].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pól zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

1.9. Porównanie pośrednie

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Różnice te należy przedstawić w formie zestawienia. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne. Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę Buchera.

2. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

2.1. Porównanie MOM vs FLU

2.1.1. Populacja pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie typu RCT, dostępne jedynie w formie abstraktu/streszczenia, w którym porównywano efektywność kliniczną stosowania furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu podawanego w spray`u do nosa w dawce dobowej wynoszącej 200 µg/d u pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa:

- *Filipovic 2007* [13].

2.1.2. Populacja pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie cztery badania typu RCT (trzy badania dla populacji dorosłych oraz jedno dla dzieci) bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu podawanym w spray`u do nosa w dawce dobowej wynoszącej 200 µg/d u pacjentów z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa:

- Dorośli > 12 r.ż.: *Mandl 1997* [14], *Gupta 2004* [15], *NCT00783224* [16];
- Dzieci 6-12 r. ż.: *Mak 2013* [17].

2.1.3. Populacja pacjentów z całorocznym niealergicznym nieżytem błony śluzowej nosa

Nie zidentyfikowano badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną furoinianu mometazonu z wybranymi komparatorami we wnioskowanej populacji. W wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano natomiast badanie:

- *Lundblad 2001* [31],

przedstawiające dowody dotyczące skuteczności leczenia furoinianem mometazonu w spray`u w dawce 200 µg na dobę (dawka zalecana) w porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z całorocznym niealergicznym nieżytem błony śluzowej nosa u dorosłych. Wyniki tej pracy przedstawiono w rozdziale 10.3.

2.1.4. Populacja pacjentów z polipami błony śluzowej nosa

Nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną furoinianu mometazonu z wybranymi komparatorami we wnioskowanej populacji. Zgodnie z założeniami poczynionymi w analizie problemu decyzyjnego dotyczącymi wyboru komparatora [5], w przypadku braku badań *head to head* dla porównania furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu (komparator główny) przeprowadzona zostanie próba porównania pośredniego. Zmodyfikowano zatem kryteria włączenia, w taki sposób aby umożliwić przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo.

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie cztery badania typu RCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną furoinianu mometazonu w spray`u w dawce 200 µg na dobę (dawka zalecana) z placebo:

- *Small 2005* [18], *Stjarne 2006 (1)* [19], *Stjarne 2006 (2)* [20], *NCT01386125* [21].

Po stronie badań dla komparatora zidentyfikowano łącznie sześć badań typu RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną furoinianu mometazonu w spray`u w dawce 400 µg dobę (dawka zalecana) z propionianem flutykazonu w kroplach/spray`u w dawce 400/800 µg dobę (dawka zalecana) z placebo w populacji dorosłych:

- Spray: *Jankowski 2009* [22], *Lund 1998* [23], *Holmberg 1997* [24];
- Krople: *Ehnhage 2009* [25], *Penttilä 2000* [26], *Keith 2000* [27].

2.2. Porównanie MOM vs BUD

Zgodnie z założeniami przedstawionymi w APD [5], uznano, iż budezonid ze względu na niewielkie udziały w rynku refundowanych GKS stosowanych donosowo w Polsce stanowił będzie dodatkowy komparator, a przeprowadzenie analizy porównawczej dotyczącej efektywności klinicznej tego porównania zależne będzie od dostępności badań bezpośrednio porównujących furoinian mometazonu z budezonidem, spełniających kryteria włączenia do analizy.

W wyniku systematycznego przeszukiwania nie zidentyfikowano badań typu *head to head* porównujących efektywność kliniczną furoinianu mometazonu z budezonidem spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla żadnej z wnioskowanych populacji.

Obecnie w Polsce we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (tj. nieżyty oraz polipach nosa) refundowany jest tylko jeden preparat – Tafen Nasal w dawce 0,05 mg, zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD dawkowanie dla dorosłych i dzieci powyżej 6 lat wynosi 400 µg budezonidu na dobę (dawka zwykle stosowana), tj. dwie dawki do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę; zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 200 µg budezonidu na dobę.

Odnaleziono cztery badania typu RCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną furoinianu mometazonu w dawce 200 µg na dobę (dawka zalecana) w porównaniu z budezonidem w dawce 64 µg [63] na dobę, dawce 128 µg [63, 64, 65] na dobę oraz dawce 256 µg [63, 64] na dobę, a także w dawce 400 µg [29] na dobę w leczeniu dorosłych pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Jak wynika z opisu w tabeli, w badaniach zastosowana dawka BUD była zatem istotnie niższa niż rekomendowana dawka podstawowa BUD zgodnie z CHPL dla Tafen Nasal, która wynosi 400 µg na dobę.

Jedynie w próbie klinicznej *Agertoft 1999* zastosowano dawkę BUD wynoszącą 400 µg na dobę, jednakże ze względu na brak oceny skuteczności w tym badaniu (kryterium włączenia do przeglądu głównego) nie zostało ono włączone do przeglądu głównego. Wyniki tej pracy zostały opisane w rozdziale dodatkowym – rozdział 11.5.1.

Tabela 3. Charakterystyka zidentyfikowanych badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną MOM vs BUD we wnioskowanych wskazaniach

Badanie	Populacja (N)	Interwencja (dawka)	Okres leczenia
<i>Ahlstrom-Emanuelsson 2002</i> [63]	Sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa (38)	MOM (200 µg/dobę) vs BUD (64 µg/dobę) vs BUD (256µg/dobę) vs PL	10 dni
<i>Bende 2002</i> [64]	Całoroczny alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa (563)	MOM (200 µg/dobę) vs BUD (128 µg/dobę) vs BUD (256µg/dobę) VS PL	4 tygodnie
<i>Nacleiro 2003</i> [65]	Całoroczny alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa (20)	MOM (200 µg/dobę) vs BUD (128 µg/dobę)	2 tygodnie
<i>Agertoft 1999</i> [29]	Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa (20)	MOM (200 µg/dobę) vs BUD (400 µg/dobę)	2 tygodnie

3. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FUROINIANU MOMETAZONU Z PROPIONIANEM FLUTYKAZONU W POPULACJI PACJENTÓW Z SEZONOWYM ALERGICZNYM ZAPALENIEM BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie, w którym porównywano efektywność kliniczną stosowania furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu u pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Wyniki badania dostępne są jedynie w formie abstraktu *Filipovic 2007* [13]. Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę ww. badania.

3.1. Porównanie MOM vs FLU

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Filipovic 2007*.

Tabela 4. Charakterystyka badania *Filipovic 2007* (MOM vs FLU)

Badanie	<i>Filipovic 2007</i>	
Ocena w skali Jadad	1*	
Liczba ośrodków	bd	
Metodyka	typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT)
	randomizacja	Zastosowano, jednak brak informacji o typie randomizacji
	zaślepienie	Badanie pojedynczo zaślepienie
	hipoteza badawcza	<i>equivalence</i>
Oceniane punkty końcowe	Zmiany nasilenia objawów nosowych (TNSS) i ocznych (TOSS); zdarzenia niepożądane (AEs)	
Utrata z badania	bd	
Źródła finansowania	bd	
Publikacje do badania	<i>Filipovic 2007</i>	
Komentarz	-	

bd-brak danych; * ze względu na brak pełnego tekstu publikacji do badania pełna/poprawna ocena wiarygodności jest niemożliwa, a tym samym wnioskowanie o niskiej wiarygodności pracy jedynie na podstawie informacji zamieszczonych w streszczeniu obarczone jest dużym błędem.

3.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	<i>Filipovic 2007</i>
Kryteria włączenia	Pacjenci z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (SAR)
Kryteria wykluczenia	bd

bd-brak danych

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Cecha populacji	Filipovic 2007
Liczebność, N	174 (grupa MOM: 98; grupa FLU: 76)
Wiek, średnia w latach (SD)	bd
Płeć męska, n (%)	bd

bd-brak danych

3.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *Filipovic 2007*.

Tabela 7. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Filipovic 2007</i>	MOM	200 µg dziennie	Spray do nosa	3 tygodnie
	FLU			

bd-brak danych

3.1.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu *Filipovic 2007* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Zmiany nasilenia objawów nosowych (TNSS);
- Zmiany nasilenia objawów ocznych (TOSS).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Po trzech tygodniach terapii wykazano znaczącą poprawę średnich porannych i wieczornych wartości TNSS oraz TOSS względem wartości wyjściowych.

3.1.4. Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa w badaniu *Filipovic 2007* porównywany był na podstawie zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas okresu trwania badania. Wykazano, że obie zastosowane interwencje są dobrze tolerowane.

4. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FUROIINU MOMETAZONU Z PROPIONIANEM FLUTYKAZONU W POPULACJI PACJENTÓW Z CAŁOROCZNYM ZAPALENIEM BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania, w których porównywano efektywność kliniczną stosowania furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu u pacjentów z całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa: *Mandl 1997* [14], *Gupta 2004* [15], *NCT00783224* [16]. Zidentyfikowano także jedno badanie, w którym również porównywano efektywność kliniczną stosowania furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu w populacji dzieci z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w wieku 6-12 lat: *Mak 2013* [17]. Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę ww. badań.

W badaniu *Mandl 1997* [14] pacjentów poddano randomizacji do 3 grup interwencyjnych: MOM, FLU, PL. W dalszej części analizy wyniki zaprezentowano tylko dla porównywanych interwencji: MOM i FLU.

W badaniu *NCT00783224* pacjentów poddano randomizacji do 4 grup interwencyjnych: MOM, FLU, PL dla MOM i PL dla FLU. W dalszej części analizy wyniki zaprezentowano tylko dla porównywanych interwencji: MOM i FLU.

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

Tabela 8. Charakterystyka badań Mandl 1997, Gupta 2004, NCT00783224

Badanie		Mandl 1997	Gupta 2004	NCT00783224 (Study P04512)
Ocena w skali Jadad		S	3	2
Liczba ośrodków		25 ośrodków w Kanadzie, Włoszech, Ameryce i Europie	1 ośrodek	bd
typ badania		RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)
randomizacja		Zastosowana, randomizacja generowana komputerowo	Zastosowana randomizacja blokowa, generowana komputerowo	Zastosowana, jednak brak opisu
zaślepienie		Podwójnie pozorowana próba (double dummy)	bd	Pojedynczo zaślepienie; podwójnie pozorowana próba; brak opisu
hipoteza badawcza		equivalence	equivalence	equivalence
Oceniane punkty końcowe		<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zmiana względem wartości wyjściowej łącznej oceny objawów nosowych w okresie 15 dni leczenia; - Ocena objawów nosowych dokonywana przez pacjentów; - Ocena objawów nosowych dokonywana przez lekarzy; - Średnia liczba dni wolnych od objawów; - Oceniany przez lekarzy ogólny stan pacjenta; - Stosowanie leczenia dodatkowego (loratadyny). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zgony; - Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności terapii); - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - Parametry laboratoryjne i życiowe. 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena indywidualnych objawów nosowych (niedrożność nosa, katar, kichanie); - łączna ocena objawów nosowych; - Ocena skuteczności leczenia dokonywana przez pacjentów; - Stosowanie leczenia dodatkowego (leki przecihistaminowe). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane (AEs). 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łączna ocena objawów nosowych (kichanie, katar, przekrwienie nosa, swędzenie nosa). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. SAEs); - Zdarzenia niepożądane ogółem.

Badanie	Mandl 1997	Gupta 2004	NCT00783224 (Study P04512)
---------	------------	------------	----------------------------

Utrata z badania	+	+	+
Źródła finansowania	bd	bd	Merck Sharp & Dohme Corp.
Publikacje do badania	<i>Mandl 1997</i> [14]	<i>Gupta 2004</i> [15]	<i>Sau 2009</i> [^] [16]
Komentarz	-	-	-

[^]publikacja w języku japońskim

4.2. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie *Mandl 1997* jest wysoce wiarygodnym źródłem informacji w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (otrzymało 5 punktów na 5 możliwych – przeprowadzona i opisana randomizacja, dobrze przeprowadzone i opisane zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). Badania *Gupta 2004* i *NCT00783224* są umiarkowanie wiarygodnymi źródłami informacji (otrzymały odpowiednio 3 i 2 punkty na 5 możliwych – w badaniu *Gupta 2004* została opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja, podano także informacje o utracie pacjentów z badania, nie podano natomiast żadnych informacji dotyczących zaślepienia; w badaniu *NCT00783224* przeprowadzona została randomizacja i zaślepienie (ale było to zaślepienie pojedyncze), jednak nie podano ich dokładnych opisów – podano natomiast informacje o przeptywie pacjentów).

Próba kliniczna *Mandl 1997* jest wieloośrodkową próbą kliniczną z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem. Badanie *Gupta 2004* jest jednoośrodkową próbą kliniczną przeprowadzoną z randomizacją blokową generowaną komputerowo, jednak autorzy nie podali informacji dotyczącej zaślepienia badania. W przypadku badania *NCT00783224* nie podano informacji o liczbie ośrodków, w których przeprowadzano próbę kliniczną, wiadomo natomiast, że badanie było randomizowane oraz pojedynczo zaślepienie. Metodologicznie włączone badania są jednorodne pod względem przeprowadzenia procedury randomizacji.

W ocenie skuteczności klinicznej w badaniu *Mandl 1997* nie podano dokładnej informacji o populacji pacjentów, która stanowiła podstawowy zbiór danych. Na potrzeby analizy założono, że była to populacja niezgodna z ITT – analizą objęto pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu *Gupta 2004* oraz *NCT00783224* podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była populacja ITT. W badaniu *Mandl 1997*, *Gupta 2004* oraz *NCT00783224* analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów zgodnej z reguła ITT. Okres obserwacji w próbie klinicznej *Mandl 1997* wyniósł 12 tygodni leczenia oraz 1 tydzień po zakończeniu leczenia, w badaniu *Gupta 2004* wyniósł łącznie 8 tygodni, a w badaniu *NCT00783224* 2 tygodnie.

Spśród włączonych badań, jedynie w *Mandl 1997* umieszczono informację o podwójnym zaślepieniu badania. W badaniu *Mandl 1997* oraz *NCT00783224* nie umieszczono opisu randomizacji. W każdym z włączonych badań podano natomiast informacje na temat utraty pacjentów z badania.

Podsumowując, pomiędzy porównywanymi badaniami zidentyfikowano istotne różnice w zakresie metodologii, a tym samym odnotowano heterogeniczność metodologiczną utrudniającą proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Badań nie uznano za wystarczająco jednorodne do przeprowadzenia metaanalizy.

4.1. Heterogeniczność kliniczna

Kryteria włączenia do badań *Mandl 1997*, *Gupta 2004*, *NCT00783224* były bardzo precyzyjnie określone, lecz można było odnotować pewne cechy w zakresie kryteriów demograficznych oraz klinicznych, różnicujące populacje pacjentów uczestniczących w badaniach pod względem klinicznym. Proces wyłączenia pacjentów z ww. prób klinicznych przebiegał według podobnych kryteriów. Z wszystkich badań wyłączano osoby, u których konieczne było stosowanie terapii kortykosteroidami, osoby ze schorzeniami mogącymi wpływać na wyniki badania oraz kobiety w ciąży, czy też będące w wieku rozrodczym i niestosujące odpowiednich zabezpieczeń.

Widoczne są pewne różnice dotyczące cech klinicznych w charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących we włączonych badaniach. Średnia wieku w badaniu *Mandl 1997* wynosiła 32-34 lata, z kolei w badaniu *Gupta 2004* wynosiła o 10 lat mniej: około 24 lata, a w badaniu *NCT00783224* najwięcej pacjentów należało do grupy wiekowej 20-29 lat. Wszystkie trzy badania były zrównoważone pod względem płci, a mniejszy odsetek stanowili mężczyźni.

W przypadku badania *Mandl 1997* średni czas trwania PAR był dłuższy niż w przypadku badania *Gupta 2004* i wynosił 13 lat w grupie MOM oraz 11 w grupie FLU, z kolei dla badania *Gupta 2004* odnotowano około 6-letni okres trwania PAR. Informacji odnośnie okresu choroby nie podano natomiast w przypadku badania *NCT00783224*.

We dwóch włączonych badaniach *Mandl 1997* oraz *Gupta 2004*, średnia wyjściowa ocena nasilenia objawów nosowych była podobna i mieściła się w zakresie 6-7 punktów, w przypadku badania *NCT00783224* nie podano takich informacji.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem interwencji. Różnica pomiędzy badaniami polegała na okresie leczenia, który w przypadku badania *Mandl 1997* wynosił 12 tygodni, w przypadku badania *Gupta 2004* 8 tygodni, a w przypadku *NCT00783224* 2 tygodnie.

Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach różniła się – w przypadku badania *Mandl 1997* wynosiła około 180 pacjentów na grupę, w przypadku *Gupta 2004* 36 osób, a dla *NCT00783224* 140 osób na grupę, tak więc próby klinicznej *Gupta 2004* nie przeprowadzono na dużej populacji pacjentów, w przeciwieństwie do badania *Mandl 1997* i *Gupta 2004* (po ponad 100 pacjentów na grupę).

Pomimo pewnych różnic pomiędzy trzema wymienionymi badaniami, nie stwierdza się istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

4.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Mandl 1997	Gupta 2004	NCT00783224 (Study P04512)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 12 r.ż.; <p>Co najmniej 2-letnia historia PAR i objawy aktywnej choroby na etapie screeningu oraz wizyty wyjściowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z PAR w wieku 15-45 lat; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z PAR ocenionym jako umiarkowane; • Pacjenci z pozytywnymi wynikami testów alergicznych; <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ambulatoryjni ≥ 16 r.ż.obu płci; • Pacjenci, którzy podpisali zgodę na udział w badaniu (w przypadku pacjentów w wieku <20 lat zgodę podpisywali ich prawni przedstawiciele); • Pacjenci będący w stanie uzupełniać codziennie dziennik dotyczący oceny objawów nosowych.
Kryteria wykluczenia	<p>Wykluczono pacjentów, których historia choroby wskazywała na możliwość wystąpienia istotnych klinicznie zaostrzeń objawów na skutek działania sezonowych alergenów;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety, które były w wieku rozrodczym i nie stosowały medycznie akceptowanych form antykoncepcji przez co najmniej trzy miesiące przed okresem <i>screeningu</i>; • Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub niedojrzałe płciowo (przed pierwszą miesiączką); • Pacjenci wymagający terapii kortykosteroidami (wziewnymi i systemowymi); • Infekcje górnych dróg oddechowych i zatok wymagające antybiotykoterapii w ciągu 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania; • Pacjenci chorujący w przeszłości na zącmę podtorebkową tylną; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci stosujący terapię kortykosteroidami (wziewnymi i donosowymi) w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania; <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z innymi chorobami/schorzeniami nosowymi i otrzymujący wysokie dawki wziewnych steroidów stosowanych w przypadku astmy (≥ 1000 μg/dzieńnie budesonidu/beklametazonu lub ≥ 500 μg/dzieńnie flutykazonu); • Pacjenci z innymi chorobami układułowym; • Pacjentki w ciąży/karmiące piersią; • Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznej antykoncepcji. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z powikłaniami po chorobach grucielnych lub zakażeniach dolnych dróg oddechowych oraz z powikłaniami po innych infekcjach: np. ostrym zapaleniu górnych dróg oddechowych, ostrym zapaleniu migdałków, wymagających leczenia w momencie włączenia pacjentów do badania; • Pacjenci z powikłaniami po infekcji lub ogólnoustrojowej grzybicy, dla których nie ma dostępnych żadnych skutecznych antybiotyków; • Pacjenci z nawracającymi krwawieniami z nosa; • Pacjenci z chorobą wrzodową przegrody nosowej; • Pacjenci po operacji nosa lub z urazem nosa; <p>Pacjenci z nadwrażliwością na sterydy lub jakiegokolwiek składniki interwencji stosowanych w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży, karmiące piersią oraz kobiety będące prawdopodobnie w ciąży;

Badanie	Mandl 1997	Gupta 2004	NCT00783224 (Study P04512)
---------	------------	------------	----------------------------

- Pacjenci z jakikolwiek innymi schorzeniami mogącymi zakłócać badanie lub wymagającymi leczenia mogącego zakłócać badanie.
- Pacjentki, które chcą zajść w ciążę w trakcie trwania badania lub pacjentki, którzy chcą aby ich partnerki zaszyły w ciążę w okresie trwania badania.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań

Cecha populacji	Mandl 1997		Gupta 2004		NCT00783224 (Study P04512)	
	MOM	FLU	MOM	FLU	MOM	FLU
Liczebność, N	550 pacjentów*		75 pacjentów^		143	142
	182	184	36	36		
Wiek, średnia w latach (SD)	34 (bd)	32 (bd)	23,87 (4,72)	24,18 (4,64)		bd**
Wiek, zakres w latach	12-74	12-77			bd	bd**
Płeć, liczba mężczyzn	86	80	16	18	44	55
Waga, średnia, kg	69	70			bd	bd
Waga, zakres, kg	43-119	40-140			bd	bd
Okres trwania PAR, średnia w latach (SD)	13 (bd)	11 (bd)	6,16 (1,68)	6,74 (1,44)		bd
Okres trwania PAR, zakres w latach	2-55	2-63			bd	bd
Średnia wyjściowa ocena nasilenia objawów nosowych (SD)	7 (bd)	7 (bd)	5,753 (0,667)	6,002 (0,687)		bd
Liczba pacjentów z SAR	66	76			bd	bd

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nosometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Bd-brak danych; *w badaniu analizowano 548 pacjentów-liczba ta obejmowała osoby, które zostały poddane randomizacji i przyjęły co najmniej jedną dawkę leku; ^w badaniu analizowano 72 pacjentów-liczba ta obejmowała osoby, które zostały poddane randomizacji i ukończyły badanie; **podano informacje odnośnie liczby osób dla poszczególnych zakresów wieku: dla MDM: <20 lat – 7 osób; 20-29 lat – 59 osób; 30-39 lat – 54 osoby; 40-59 lat – 19 osób; ≥60 lat – 4 osoby; dla FLU: <20 lat – 11 osób; 20-29 lat – 76 osób; 30-39 lat – 33 osoby; 40-59 lat – 21 osób; ≥60 lat – 1 osoba.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

4.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach *Mandl 1997*, *Gupta 2004* i *NCT00783224*.

Tabela 11. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	Leczenie doraźne
<i>Mandl 1997</i>	MOM	200 µg MOM rano i 200 µg PL FLU* rano	Spray do nosa	3 miesiące	Tabletki loratadyny (10 mg) stosowane były raz dziennie w sytuacjach, gdy konieczne było złagodzenie kataru i towarzyszących mu objawów
	FLU	200 µg FLU rano i 200 µg PL MOM** rano			
<i>Gupta 2004</i>	MOM	200 µg rano	Spray do nosa	8 tygodni	Tabletki loratadyny (10 mg) stosowane były w sytuacjach, gdy konieczne było złagodzenie objawów
	FLU	200 µg rano			
<i>NCT00783224</i>	MOM	200 µg/dziennie, QD	Spray do nosa	2 tygodnie	bd
	FLU	200 µg/dziennie, BID			

bd-brak danych; *placebo w opakowaniu wyglądającym identycznie jak opakowanie aktywnego FLU; **placebo w opakowaniu wyglądającym identycznie jak opakowanie aktywnego MOM; QD-raz dziennie; BID-dwa razy dziennie

4.2. Skuteczność kliniczna – badanie *Mandl 1997*

W analizowanym badaniu *Mandl 1997* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Zmiana względem wartości wyjściowej łącznej oceny objawów nosowych w okresie 15 dni leczenia;
- Ocena objawów nosowych dokonywana przez pacjentów;
- Ocena objawów nosowych dokonywana przez lekarzy;
- Średnia liczba dni wolnych od objawów;
- Oceniany przez lekarzy ogólny stan pacjenta;
- Stosowanie leczenia dodatkowego (loratadyny).

Założono, że analiza skuteczności dla ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona dla populacji niezgodnej z ITT (ang. *intention-to treat*), tzn. dla pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.1. Łączna ocena objawów nosowych w okresie pierwszych 15 dni leczenia

W próbie klinicznej *Mandl 1997* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę oceny objawów nosowych łącznie (ocenianych przez pacjentów rano i wieczorem w 4-stopniowej skali: 0-brak; 3-silne objawy) względem wartości wyjściowej, w okresie pierwszych 15 dni leczenia.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Dla omawianego punktu końcowego autorzy podali jedynie informację, że zastosowanie zarówno MOM, jak i FLU poskutkowało istotną poprawą w ocenie analizowanego punktu końcowego, względem grupy, w której zastosowano placebo.

4.2.2. Łączna ocena objawów nosowych – ocena pacjenta

W próbie klinicznej *Mandl 1997* analizowano zmianę oceny objawów nosowych łącznie: katar, przekrwienie, kichanie i swędzenie (ocenianych przez pacjentów rano i wieczorem w 4-stopniowej skali: 0-brak; 3-silne objawy) względem wartości wyjściowej, po 3 miesiącach leczenia oraz dodatkowo w 1 tygodniu po zakończeniu leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena objawów nosowych – ocena pacjenta; MOM vs FLU (*Mandl 1997*)

Badanie	Okres badania	Interwencja	N	Średnia zmiana liczby punktów [%]	Wartość p	GRADE
<i>Mandl 1997</i>	Koniec okresu leczenia	MOM	181	62*	brak	Średnia
		FLU	183	56*		
	7-dniowy okres bez leczenia (week off)	MOM	181	51*	brak	Średnia
		FLU	183	49*		

*wartości odczytane z wykresu

Dla omawianego punktu końcowego autorzy podali jedynie informację, że zastosowanie zarówno MOM, jak i FLU poskutkowało istotną poprawą w ocenie analizowanego punktu końcowego, względem grupy, w której zastosowano placebo ($p < 0,01$). Odsetki zmian łącznej liczby punktów oceny objawów nosowych dla porównania MOM vs FLU były zbliżone. Ze względu na brak wartości wyjściowych oraz deskryptorów statystycznych dla ocenianego punktu końcowego nie przeprowadzono analizy statystycznej.

4.2.3. Łączna ocena objawów nosowych – ocena lekarza

W próbie klinicznej *Mandl 1997* analizowano zmianę oceny objawów nosowych łącznie: katar, przekrwienie, kichanie i swędzenie (ocenianych przez lekarzy w 4-stopniowej skali: 0-brak; 3-silne objawy) względem wartości wyjściowej, po 3 miesiącach leczenia oraz dodatkowo w 1 tygodniu po zakończeniu leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena objawów nosowych – ocena lekarza; MOM vs FLU (*Mandl 1997*)

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa liczby punktów	Średnia % zmiana liczby punktów wg baseline [%]	Średnia zmiana liczby punktów wg baseline	Wartość p	GRADE
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	7,0	64*	4,5^	brak	Średnia
	FLU	183	7,0	57*	4,0^		
	MOM	181	7,0	49*	3,4^	brak	Średnia
	FLU	183	7,0	47*	3,3^		

*wartości odczytane z wykresu; ^oszacowane na podstawie dostępnych danych

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Dla omawianego punktu końcowego autorzy podali jedynie informację, że zastosowanie zarówno MOM, jak i FLU poskutkowało istotną poprawą w ocenie analizowanego punktu końcowego, względem grupy, w której zastosowano placebo ($p \leq 0,01$). Odsetki zmian łącznej liczby punktów oceny objawów nosowych dla porównania MOM vs FLU były zbliżone. Ze względu na brak wartości deskryptorów statystycznych dla ocenianego punktu końcowego nie przeprowadzono analizy statystycznej.

4.2.4. Średnia liczba dni wolnych od objawów

W próbie klinicznej *Mandl 1997* oceniano średnią liczbę dni wolnych od objawów, definiowaną jako dni, w których łączna ocena objawów nosowych wynosiła 0.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Średnia liczba dni wolnych od objawów – Mandl 1997

Badanie	Interwencja	N	Średnia liczba dni	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	10	-	-	Średnia
	FLU	183	11			

* brak informacji o istotności statystycznej różnicy między grupami

Średni odsetek dni wolnych od objawów był porównywalny w grupie MOM i FLU i wynosił odpowiednio 10 i 11 dni. Autorzy badania nie podali informacji, czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

4.2.1. Ogólny stan pacjenta

W próbie klinicznej *Mandl 1997* oceniano średnią procentową poprawę ocenianego przez lekarzy ogólnego stanu pacjentów po 3 miesiącach terapii.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ogólny stan pacjenta – Mandl 1997

Badanie	Interwencja	N	Średnia poprawa [%]	Wartość p	GRADE
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	55	0,04	Średnia
	FLU	183	45		

*brak wystarczającej ilości danych do przeprowadzenia samodzielnej analizy statystycznej

Średnia procentowa poprawa ocenianego przez lekarzy ogólnego stanu pacjentów wynosiła dla grupy MOM 55%, a dla grupy FLU 45%. Autorzy badania podali informację, że różnica między grupami MOM i FLU była istotna statystycznie: $p=0,04$, w 8 i 12 tygodniu leczenia, a także na koniec badania.

4.2.2. Odsetki pacjentów stosujących leczenie doraźne

W próbie klinicznej *Mandl 1997* oceniano także odsetki pacjentów, którzy stosowali podczas badania leczenie doraźne (loratadynę). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Odsetki pacjentów stosujących leczenie doraźne – Mandl 1997

Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)*	Wartość p	GRADE
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	98* (54)	0,90 (0,58; 1,39)	-	Średnia

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)*	Wartość p	GRADE
	FLU	183	104* (57)			

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Oszacowany iloraz szans dla ocenianego punktu końcowego wynosi OR = 0,90 (95% CI: 0,58; 1,39). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

4.3. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznym *Mandl 1997* analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony;
- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności terapii);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Okres obserwacji w badaniu *Mandl 1997* obejmował 12 tygodni oraz tygodniowy okres po zakończeniu leczenia. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów zgodnej z regułą ITT, czyli dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

4.3.1. Zgony

W badaniu *Mandl 1997* w żadnej z analizowanych grup nie doszło do zgonu. Podczas badania wystąpił jeden zgon w grupie placebo, spowodowany wypadkiem samochodowym.

4.3.1. Przerwanie leczenia

W badaniu *Mandl 1997* autorzy przedstawili dane odnoszące się do przerywania terapii przez pacjentów uczestniczących w badaniu ogółem, a także z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) i z powodu braku skuteczności terapii.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Iloraz szans wystąpienia przerywania leczenia ogółem oraz z poszczególnych powodów – *Mandl 1997*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH	Wartość p	GRADE
Przerwanie leczenia ogółem							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	16 (9)	0,71 (0,36; 1,40)	-	0,32	Wysoka
	FLU	183	22 (12)				
Przerwanie leczenia z powodu AEs							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	3 (1)	0,75 (0,17; 3,42)	-	0,7144	Wysoka
	FLU	183	4 (2)				
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia							

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH	Wartość p	GRADE
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	4 (2)	0,67 (0,18; 2,40)	-	0,5354	Wysoka
	FLU	183	6 (3)				

Częstość przerwania leczenia ogółem oraz z powodu AEs, a także z powodu braku skuteczności leczenia była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących FLU, jednak różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi MOM i FLU nie była istotna statystycznie.

4.3.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Autorzy próby klinicznej *Mandl 1997* przedstawili dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem oraz z poszczególnych powodów – *Mandl 1997*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p	GRADE
AEs ogółem							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	60 (33)	0,80 (0,52; 1,23)	-	0,31	Wysoka
	FLU	183	70 (38)				
Krwawienie z nosa							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	30 (17)	0,94 (0,54; 1,62)	-	0,82	Wysoka
	FLU	183	32 (17)				
Bóle głowy							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	11 (6)	0,63 (0,29; 1,39)	-	0,25	Wysoka
	FLU	183	17 (9)				
Zapalenie gardła							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	10 (6)	1,13 (0,45; 2,85)	-	0,79	Wysoka
	FLU	183	9 (5)				
Nieżyt nosa							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	5 (3)	0,71 (0,22; 2,29)	-	0,57	Wysoka
	FLU	183	7 (4)				
Pieczenie nosa							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	181	5 (3)	1,01 (0,29; 3,55)	-	0,99	Wysoka
	FLU	183	5 (3)				
Infekcje wirusowe							

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Mandl 1997	MOM	181	5 (3)	5,17 (0,60; 44,69)	-	0,14	Wysoka
	FLU	183	1 (1)				
Podrażnienie nosa							
Mandl 1997	MOM	181	4 (2)	0,80 (0,21; 3,05)	-	0,75	Wysoka
	FLU	183	5 (3)				
Kichanie							
Mandl 1997	MOM	181	4 (2)	4,11 (0,46; 37,15)	-	0,21	Wysoka
	FLU	183	1 (1)				
Pogarszający się nieżyt nosa							
Mandl 1997	MOM	181	3 (2)	3,07 (0,32; 29,76)	-	0,33	Wysoka
	FLU	183	1 (1)				
Senność							
Mandl 1997	MOM	181	3 (2)	1,53 (0,25; 9,24)	-	0,65	Wysoka
	FLU	183	2 (1)				
Łzawienie							
Mandl 1997	MOM	181	3 (2)	7,55 (0,78; 73,08)**	-	0,08	Wysoka
	FLU	183	0				
Kaszel							
Mandl 1997	MOM	181	2 (1)	0,50 (0,09; 2,25)	-	0,43	Wysoka
	FLU	183	4 (2)				
Katar							
Mandl 1997	MOM	181	1 (1)	0,25 (0,03; 2,25)	-	0,22	Wysoka
	FLU	183	4 (2)				
Zawroty głowy							
Mandl 1997	MOM	181	0	0,14 (0,01; 2,18)**	-	0,16	Wysoka
	FLU	183	2 (1)				
Wysypka							
Mandl 1997	MOM	181	0	0,14 (0,01; 2,18)**	-	0,16	Wysoka
	FLU	183	2 (1)				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

*opisano AEs występujące u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z grup w badaniu; związek z leczeniem mógł być ewentualny, prawdopodobny lub pewny; **obliczone metodą Peto

Większość wymienionych powyżej AEs związanych z leczeniem, częściej występowała w grupie FLU, jednakże żaden z obliczonych parametrów OR nie wykazał istotności statystycznej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami.

4.4. Skuteczność kliniczna – badanie Gupta 2004

W analizowanym badaniu Gupta 2004 skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Ocena indywidualnych objawów nosowych (niedrożność nosa, katar, kichanie);
- łączna ocena objawów nosowych;
- Ocena skuteczności leczenia dokonywana przez pacjentów;
- Stosowanie leczenia dodatkowego (leki przeciwhistaminowe).

Analiza skuteczności dla ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

4.4.1. Ocena indywidualnych objawów nosowych

W próbie klinicznej Gupta 2004 oceniano poszczególne objawy nosowe: niedrożność nosa, katar oraz kichanie po 4 oraz 8 tygodniach leczenia. Każdy z objawów oceniany był indywidualnie przez pacjentów w 4-stopniowej skali (0-brak objawów; 3-silne objawy).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena objawów nosowych – Gupta 2004

Badanie	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Zmiana liczby punktów względem baseline [średnia±5D]*	MD (95% CI)*	GRADE
Oceniany objaw: niedrożność nosa						
Gupta 2004	4	MOM	36	0,890 ± 0,275	-0,011 (-0,15; 0,13)	Wysoka
		FLU	36	0,901 ± 0,323		
	8	MOM	36	1,599 ± 0,290	0,004 (-0,14; 0,15)	Wysoka
		FLU	36	1,595 ± 0,333		
Oceniany objaw: katar						
Gupta 2004	4	MOM	36	0,858 ± 0,274	-0,034 (-0,17; 0,10)	Wysoka
		FLU	36	0,892 ± 0,322		
	8	MOM	36	1,442 ± 0,268	-0,026 (-0,17; 0,11)	Wysoka
		FLU	36	1,468 ± 0,333		
Oceniany objaw: kichanie						
Gupta 2004	4	MOM	36	0,647 ± 0,273		Wysoka

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Zmiana liczby punktów względem baseline [średnia±5D]*	MD (95% CI)*	GRADE
	8	FLU	36	0,710 ± 0,312	-0,063 (-0,20; 0,07)	Wysoka
		MOM	36	1,183 ± 0,210	-0,046 (-0,14; 0,05)	
		FLU	36	1,229 ± 0,204		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

W przypadku oceny poszczególnych objawów nosowych takich jak: niedrożność nosa, katar oraz kichanie, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MOM i FLU zarówno po pierwszych 4, jak i 4 kolejnych tygodniach leczenia.

4.4.2. Łączna ocena objawów nosowych

W próbie klinicznej *Gupta 2004* oceniano także objawy nosowe łącznie (oceniane przez pacjentów w 4-stopniowej skali: 0-brak; 3-silne objawy).

Szczegółowe dane wraz z obliczoną różnicą średnich przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Łączna ocena objawów nosowych – *Gupta 2004*

Badanie	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Zmiana liczby punktów względem baseline [średnia±5D]*	MD (95% CI)*	GRADE
<i>Gupta 2004</i>	4	MOM	36	2,395 ± 0,479	-0,11 (-0,33; 0,11)	Wysoka
		FLU	36	2,505 ± 0,460		
	8	MOM	36	4,224 ± 0,456	-0,086 (-0,50; 0,33)	Wysoka
		FLU	36	4,294 ± 0,495		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

W przypadku łącznej oceny objawów nosowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MOM i FLU zarówno po pierwszych 4, jak i 4 kolejnych tygodniach leczenia.

4.4.3. Ocena skuteczności leczenia dokonywana przez pacjentów

W próbie klinicznej *Gupta 2004* na koniec badania pacjenci oceniali skuteczność zastosowanego leczenia w 5-stopniowej skali, gdzie: 0 oznaczało spotęgowanie objawów, 1 oznaczało brak kontroli nad objawami, 2 oznaczało słabą kontrolę objawów, 3 oznaczało znaczną kontrolę objawów, 4 oznaczało całkowitą kontrolę objawów. Wyniki podano jako odsetki pacjentów z określoną oceną skuteczności terapii.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena skuteczności leczenia dokonywana przez pacjentów – *Gupta 2004*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	Wartość p	GRADE
Spotęgowanie objawów							
<i>Gupta 2004</i>	MOM	36	0 (0)	-	-	-	Wysoka

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

	FLU	36	0 (0)				
Brak kontroli nad objawami							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	36	3 (8)	0,73 (0,15; 3,51)	-	0,69	Wysoka
	FLU	36	4 (11)				
Słaba kontrola objawów							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	36	5 (14)	1,29 (0,32; 5,26)	-	0,72	Wysoka
	FLU	36	4 (11)				
Znaczna kontrola objawów							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	36	16 (44)	0,89 (0,35; 2,26)	-	0,81	Wysoka
	FLU	36	17 (47)				
Całkowita kontrola objawów							
<i>Mandl 1997</i>	MOM	36	12 (33)	1,14 (0,42; 3,06)	-	0,80	Wysoka
	FLU	36	11 (31)				

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MOM i FLU w przypadku oceny skuteczności leczenia dokonywanej przez pacjentów.

4.4.1. Stosowanie leczenia doraźnego

W próbie klinicznej *Gupta 2004* oceniano także stosowanie przez pacjentów leczenia dodatkowego (leki przeciwhistaminowe). Wyniki podano jako średnia liczba tabletek leku zastosowana na tydzień.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zastosowanie leczenia doraźnego – *Gupta 2004*

Badanie	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Zmiana liczby tab/tydz. względem baseline [średnia±SD]*	MD (95% CI)*	GRADE
<i>Gupta 2004</i>	4	MOM	36	3,129 ± 0,778	-0,068 (-0,44; 0,30)	Wysoka
		FLU	36	3,197 ± 0,832		
	8	MOM	36	4,231 ± 0,884	-0,086 (-0,50; 0,33)	Wysoka
		FLU	36	4,317 ± 0,904		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MOM i FLU w przypadku oceny stosowania przez pacjentów leczenia doraźnego zarówno po pierwszych 4, jak i 4 kolejnych tygodniach leczenia.

4.5. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznym *Gupta 2004* analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

- zdarzenia niepożądane (AEs).

Podczas badania nie odnotowano żadnego przypadku zgonu czy też AEs prowadzących do przerwania badania.

Okres obserwacji w badaniu *Gupta 2004* obejmował 10 tygodni, czyli okres trwania badania: 2 tygodnie poprzedzające rozpoczęcie leczenia oraz 8 tygodni stosowania badanych interwencji. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, a więc dla populacji zgodnej z regułą ITT.

4.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *Gupta 2004* autorzy przedstawili dane odnoszące się do zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem. Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Iloraz szans wystąpienia AEs – *Gupta 2004*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p	GRADE
Krwawa wydzielina z nosa							
<i>Gupta 2004</i>	MOM	36	1 (3)	7,39 (0,15; 372,41)*	-	0,32	Wysoka
	FLU	36	0 (0)				
Infekcje górnych dróg oddechowych							
<i>Gupta 2004</i>	MOM	36	1 (3)	0,49 (0,04; 5,61)	-	0,56	Wysoka
	FLU	36	2 (6)				
Przemijający ból głowy							
<i>Gupta 2004</i>	MOM	36	0 (0)	0,14 (0; 6,82)*	-	0,32	Wysoka
	FLU	36	1 (3)				

*obliczone metodą Peto

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w przypadku analizowanych AEs ogółem.

4.6. Skuteczność kliniczna *NCT00783224*

W analizowanym badaniu *NCT00783224* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższy punkt końcowy:

- łączna ocena objawów nosowych (kichanie, katar, przekrwienie nosa, swędzenie nosa).

Analiza skuteczności dla ocenianego punktu końcowego była przeprowadzona dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

4.6.1. Łączna ocena objawów nosowych

W próbie klinicznej NCT00783224 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła łączna ocena nasilenia objawów nosowych po 2 tygodniach leczenia. Każdy z objawów oceniany był w 4-stopniowej skali (0-brak objawów, 3-silne objawy), a następnie oceny sumowano: najlepszy możliwy wynik wynosił 0, natomiast najgorszy 12.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Łączna ocena objawów nosowych – NCT00783224

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmian względem baseline (5D)*	MD (95% CI)*	GRADE
NCT00783224	MOM	143	4,37 (1,371)	-0,23 (-0,55; 0,09)	Wysoka
	FLU	142	4,6 (1,395)		

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w przypadku analizowanej łącznej oceny objawów nosowych ogółem.

4.7. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznym NCT00783224 analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. SAEs);
- zdarzenia niepożądane ogółem.

Okres obserwacji w badaniu NCT00783224 obejmował 2 tygodnie czasu trwania badania. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, a więc dla populacji zgodnej z regułą ITT.

4.7.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu NCT00783224 autorzy przedstawili dane odnoszące się do ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Iloraz szans wystąpienia SAEs – NCT00783224

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)	Wartość p	GRADE
NCT00783224	MOM	143	0 (0)	0,13 (0; 6,77)*	-	0,32	Wysoka
	FLU	142	1 (1)				

*obliczone metodą Peto

Zaobserwowano tylko jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w grupie FLU i żadnego w grupie MOM.

W przypadku SAEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

4.7.2. Zdarzenia niepożądane (AEs)

Autorzy próby klinicznej NCT00783224 przedstawili dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 26. Iloraz szans wystąpienia AEs – NCT00783224

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	Wartość p	GRADE
AEs ogółem							
NCT00783224	MOM	143	11 (8)	2,88 (0,89; 9,25)	-	0,08	Wysoka
	FLU	142	4 (3)				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
NCT00783224	MOM	143	11 (8)	2,88 (0,89; 9,25)	-	0,08	Wysoka
	FLU	142	4 (3)				

Więcej zdarzeń niepożądanych wystąpiło w grupie MOM w porównaniu z grupą FLU, jednakże przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami. Wszystkie analizowane AEs były zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

4.8. Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu w populacji dzieci w wieku 6-12 lat z całorocznym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badanie, w którym porównywano efektywność kliniczną stosowania furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu u dzieci w wieku 6-12 lat z całorocznym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa: *Mak 2013* [17].

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę ww. badania.

Tabela 27. Charakterystyka badania *Mak 2013*

Badanie	<i>Mak 2013</i>
Ocena w skali Jadad	3*
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Tajwan)
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)
randomizacja	Randomizacja prosta w stosunku 1:1; przydział pacjentów do grup następował na podstawie losowego wyboru zapieczętowanych kopert dokonywanego przez pacjentów
Metodyka	
zaślepienie	Brak danych
hipoteza badawcza	Brak danych, badanie skonstruowano celem porównania efektywności leczenia furoinianem mometazonu i propionianem flutykazonu w analizanej populacji
Oceniane punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> - Całkowita ocena nasilenia objawów nieżyty nosa (całkowita ocena objawów, ang. total symptom score; TSS);

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Mak 2013
	- Ocena jakości życia w oparciu o specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia (ang. Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire); <u>Bezpieczeństwo:</u> - nie oceniano.
Utrata z badania	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 7 pts (17,5%) z grupy MFM i 4 pts z grupy FP (9,3%). Przyczyna utraty: niekompletne dane dotyczące oceny TSS podczas okresu leczenia
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	Mak 2013 [17]
Komentarz	-

*badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali *Jadad*, co oznacza, iż próbę cechuje umiarkowana wiarygodność

4.8.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 28. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Mak 2013
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowany lub ciężki całoroczny nieżyt nosa (zdefiniowany w klasyfikacji ARIA jako PAR, który występuje przez cały rok) przez co najmniej 1 rok; • Pozytywna reakcja na przeciwciała IgE specyficzne wobec roztoczy; • Alergia na roztocza kurzu domowego potwierdzona podczas alergicznych testów skórnych
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pozytywna reakcja na inne alergen; • Deformacje ucha, nosa lub gardła, lub wystąpienie infekcji w ciągu 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania; <ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie leków, które mogą wpływać na objawy alergii (np. doustne leki przeciwhistaminowe, leki zmniejszające przekrwienie, sterydy lub antagoniści leukotrienu) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania lub w czasie badania; • Infekcje dolnych lub górnych dróg oddechowych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; • Pacjenci, którzy stosowali donosowo kortykosteroidy w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; <ul style="list-style-type: none"> • polipy nosa.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Mak 2013* zostały precyzyjnie określone. W badaniu randomizacją objęto 94 pacjentów (47 chorych do grupy MOM oraz 47 pacjentów do grupy FLU), spełniających powyższe kryteria.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 29. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Cecha populacji	Mak 2013		
	MOM	FLU	
Liczebność, N	40*	43*	
Wiek, średnia w latach (SD)	9,96 (2,18)	9,14 (2,41)	
Płeć męska, n (%)	23 (57,5)	24 (55,8)	
Wzrost, średnia (SD) [cm]	125,92 (14,05)	123,35 (13,43)	
Waga, średnia (SD) [kg]	28,79 (12,11)	26,81 (10,01)	
Chorzy z atopią, n (%)	32 (80)	34 (79,1)	
Alergiczny nieżyt nosa – historia choroby, n (%)	Własna	40 (100)	43 (100)
	Matka	12 (30)	19 (44,2)
	Ojciec	19 (47,5)	22 (51,2)
	Rodzeństwo	17 (42,5)	16 (37,2)
Asthma – historia choroby, n (%)	Własna	0 (0)	3 (7)
	Matka	2 (5)	1 (2,3)
	Ojciec	0 (0)	1 (2,3)
	Rodzeństwo	2 (5)	1 (2,3)
Atopowe zapalenie skóry – historia choroby, n (%)	Własna	0 (0)	2 (4,7)
	Matka	0 (0)	0 (0)
	Ojciec	2 (5)	0 (0)
	Rodzeństwo	4 (10)	1 (2,3)
Surowicze IgE, średnia (SD) [IU/mL]	482,80 (314,34)	537,49 (519,83)	
Odsetek eozynofili w wymazie z nosa, średnia (SD)	54,68 (16,10)	59,08 (16,38)	

*w trakcie badania z powodu niekompletnych danych dotyczących oceny TSS podczas okresu leczenia, wykluczono z niego 7 pacjentów z grupy MOM i 4 pacjentów z grupy FLU

4.8.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu Mak 2013.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 30. Charakterystyka interwencji w badaniu Mak 2013

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
Mak 2013	MOM	100 µg dziennie	Spray do nosa	4 tygodnie
	FLU			

4.8.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Całkowita ocena nasilenia objawów nieżytu nosa (całkowita ocena objawów);
- Ocena jakości życia w oparciu o specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Charakterystyka punktów końcowych – Mak 2013

Mak 2013		
Punkt końcowy	Definicja/Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Całkowita ocena nasilenia objawów nieżytu nosa (całkowita ocena objawów, ang. total symptom score; TSS)	Objawy nieżytu nosa oceniane były w 4-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy (objaw obecny lecz łatwo tolerowany), 2 – umiarkowane objawy (objaw zauważalnie uciążliwy lecz możliwy do tolerowania), 3 – poważne objawy (objaw ciężki lub bardzo ciężki do tolerowania). Do ocenianych objawów należały 4 objawy nosowe: katar, zatkanie nosa, świąd nosa, kichanie oraz 4 objawy nienosowe: swędzenie w gardle, swędzenie oka, łzawienie i przekrwienie oka. Ocena objawów u młodszych dzieci przeprowadzana była z udziałem rodziców. Całkowita ocena objawów danego pacjenta była sumą ośmiu ocen dla poszczególnych objawów. Wyjściowe TSS, a także wyjściowa ocena poszczególnych objawów była obliczana jako średnia ocen dziennych z 7-dniowego okresu poprzedzającego leczenie.	Średnia, SD
Ocena jakości życia w oparciu o specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia (ang. Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)	Jakość życia pacjenta została oceniona przy użyciu specyficznego dla choroby kwestionariusza, wypełnianego samodzielnie przez pacjenta - PRQLQ (ang. Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). Kwestionariusz zawierał 23 pytania podzielone na 5 kategorii (objawy nosowe, objawy oczne, problemy praktyczne, ograniczenia aktywności, inne objawy). Dzieci oceniały swoje objawy przy użyciu 7-stopniowej skali (0-6 punktów). Wypełnienie kwestionariusza zajmowało 5 minut. Młodsze dzieci (<9 r.ż. wypełniały kwestionariusz z pomocą rodziców.	MD (95% CI), wartość p

4.8.3.1. Całkowita ocena nasilenia objawów nieżytu nosa

W próbie klinicznej Mak 2013 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła całkowita ocena nasilenia objawów nieżytu nosa (TSS) po 4 tygodniach leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 32. Całkowita ocena objawów nosowych – Mak 2013

Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (SD) [^]	Średnia po 4 tyg. (SD) [^]	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> (SD)*	MD (95% CI)*	GRADE
Mak 2013	MOM	40	2,88 (2,47)	1,55 (1,32)	1,33 (1,72)	0,74 (0,04; 1,44)	wysoka
	FLU	43	3,07 (2,29)	2,48 (1,77)	0,59 (1,52)		

*oszacowane na podstawie dostępnych danych; [^]wartości odczytane z wykresu

Obliczona różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych dla 4-tygodniowego okresu obserwacji wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji MOM ($p=0,0034$): MD = 0,74 (95% CI: -3,11; -0,19).

4.8.3.2. Ocena jakości życia w oparciu o specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia

W próbie klinicznej *Mak 2013* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena jakości życia w oparciu o specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia (PRQLQ) po 4 tygodniach leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Ocena jakości życia w oparciu o specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia – Mak 2013

Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (SD) [^]	Średnia po 4 tyg. (SD) [^]	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> (SD)*	MD (95% CI)*	GRADE
Mak 2013	MOM	40	2,23 (0,90)	1,02 (0,40)	1,21 (0,66)	0,35 (0,06; 0,64)	wysoka
	FLU	43	2,11 (0,98)	1,25 (0,53)	0,86 (0,68)		

*oszacowane na podstawie dostępnych danych; [^]wartości odczytane z wykresu

Obliczona różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych dla 4-tygodniowego okresu obserwacji wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji MOM ($p=0,0008$): MD = 0,35 (95% CI: 0,06; 0,64).

4.8.4. Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym *Mak 2013* nie oceniano profilu bezpieczeństwa analizowanych interwencji: MOM vs FLU w populacji dzieci w wieku 6-12 lat z całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FUROIINANU MOMETAZONU Z PLACEBO W POPULACJI DOROŚLYCH PACJENTÓW Z POLIPAMI BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 opublikowane badania RCT: *Small 2005* [18], *Stjarne 2006 (1)* [19], *Stjarne 2006 (2)* [20] oraz 1 badanie RCT nieopublikowane: *NCT01386125* [21].

5.1. Porównanie MOM vs PL

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki badań włączonych do porównania MOM vs PL.

Tabela 34. Charakterystyka badań: *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)*, *Stjarne 2006 (2)*, *NCT01386125* (MOM vs PL)

Badanie	<i>Small 2005</i>	<i>Stjarne 2006 (1)</i>	<i>Stjarne 2006 (2)</i>	<i>NCT01386125</i>
Ocena w skali Jadad	4	4	5	3
Liczba ośrodków	44 ośrodki na całym świecie	24 ośrodki w 17 krajach	12 ośrodków w Danii, Finlandii, Norwegii i Szwecji	bd
typ badania	RCT	RCT	RCT	RCT
randomizacja	Przeprowadzono randomizację 1:1:1; brak szczegółowego opisu randomizacji	Przeprowadzona, podano szczegółowy opis randomizacji	Przeprowadzona, podano szczegółowy opis nrandomizacji	Przeprowadzona, brak szczegółowego opisu
Metodyka				
zaślepienie	Podwójnie zaślepienie, podwójne maskowanie	Podwójnie zaślepienie, brak opisu	Podwójnie zaślepienie, podwójne maskowanie	Podwójnie zaślepienie, brak opisu
hipoteza badawcza	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Oceniane punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> - Ocena wielkości i rozległości polipów; - Oceny przekrwienia/niedrożności nosa; -Zmiana wartości PNIF; - Ocena objawów nosowych: wdech, katar; -Ocena objawów nosowych: śluz spływający do gardła; -Poprawa stanu pacjentów;	<u>Skuteczność:</u> - Ocena wielkości i rozległości polipów; - Oceny przekrwienia/niedrożności nosa; -Zmiana wartości PNIF; - Ocena objawów nosowych: wdech, katar; -Ocena objawów nosowych: śluz spływający do gardła; -Poprawa stanu pacjentów; - Odpowiedź na leczenie;	<u>Skuteczność:</u> - Ocena wielkości i rozległości polipów; - Oceny przekrwienia/niedrożności nosa; -Zmiana wartości PNIF; - Ocena objawów nosowych: wdech, katar; - Odpowiedź na leczenie; - Ocena jakości życia <u>Bezpieczeństwo:</u> - Analiza zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs);	<u>Skuteczność:</u> - Ocena wielkości i rozległości polipów; - Oceny przekrwienia/niedrożności nosa; <u>Bezpieczeństwo:</u> - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. SAEs); - zdarzenia niepożądane ogółem.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoiniam mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Small 2005	Stjarne 2006 (1)	Stjarne 2006 (2)	NCT01386125
	- Odpowiedź na leczenie <u>Bezpieczeństwo:</u> -Analiza zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs); -Parametry laboratoryjne; -Zaburzenia czynności życiowych; -Objawy obserwowane podczas badań lekarskich.	<u>Bezpieczeństwo:</u> - Analiza zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs); - Parametry laboratoryjne; Zaburzenia czynności życiowych; - Objawy obserwowane podczas badań lekarskich.	- Zaburzenia czynności życiowych; - Objawy obserwowane podczas badań lekarskich.	
Utrata z badania	+	+	+	+
Źródła finansowania	Grant (the Schering-Plough Research Institute)	Schering-Plough Research Institute	bd	bd
Publikacje do badania	Small 2005 [18]	Stjarne 2006 (1) [19]	Stjarne 2006 (2) [20]	NCT01386125 [21]
Komentarz	-	-	-	-

5.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 35. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Small 2005	Stjarne 2006 (1)	Stjarne 2006 (2)	NCT01386125
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 r.ż.; • Diagnoza obustronnych polipów (ocena ≥1 dla każdego otworu nosowego); <ul style="list-style-type: none"> • Kliniczne istotne przekrwienie/niedrożność nosa (średnia ocena przeprowadzana rano dla ostatnich 7 dni 14-dniowego okresu <i>run-in period</i> ≥2); • W przypadku astmy udokumentowana natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) stanowiąca co najmniej 80% wartości należnej w okresie 6 miesięcy przed screeningiem oraz brak zaostrzeń astmy w okresie 30 dni przed screeningiem; • Osoby leczone wziewnymi kortykosteroidami musiały przyjmować umiarkowaną, stałą dawkę dipropionianu beklometazonu ≤800 µg/dziennie przez ≥1 miesiąc przed włączeniem do badania oraz musiały pozostać przy stałym schemacie dawkowania przez cały okres badania 	<ul style="list-style-type: none"> • Endoskopowo potwierdzona diagnoza obustronnych polipów nosa na etapie screeningu i wizyty rozpoczynającej badanie; • Klinicznie potwierdzone przekrwienie lub niedrożność nosa, z oceną ≥2 (w skali 0-3) dla wszystkich pomiarów z okresu ostatnich 7 dni (z 14-dniowego okresu <i>run-in</i>); • W przypadku astmy udokumentowana natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) stanowiąca co najmniej 80% wartości należnej w okresie 6 miesięcy przed screeningiem oraz brak zaostrzeń astmy w okresie 30 dni przed screeningiem; • Osoby leczone wziewnymi kortykosteroidami musiały przyjmować umiarkowaną, stałą dawkę dipropionianu beklometazonu ≤800 µg/ przez ≥1 miesiąc przed włączeniem do badania oraz musiały pozostać przy stałym schemacie dawkowania przez cały okres badania 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 r.ż.; • Diagnoza obustronnych polipów; • Kliniczne istotne przekrwienie nosa (za istotne przekrwienie przyjmowano takie, gdzie ocena objawów wynosiła ≥2 w skali 0-3, w okresie ≥4 dni w tygodniu przez miesiąc przed screeningiem, w momencie screeningu oraz podczas wizyty rozpoczynającej badanie; 	<ul style="list-style-type: none"> • Chińskie obywatelstwo; • Diagnoza obustronnych polipów; <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotne przekrwienie/niedrożność nosa; • Pacjenci wolni od jakiegokolwiek istotnej z klinicznego punktu widzenia choroby, która mogłaby kolidować z harmonogramem badania lub procedurami postępowania albo zagrażać bezpieczeństwu osoby biorącej udział w badaniu; • Negatywny wynik test ciążowego; • Stosowanie lub zgoda na rozpoczęcia stosowania medycznie akceptowanych metod antykoncepcji przed badaniem przed fazą screeningu oraz w trakcie badania;
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • SAR w ciągu ostatnich 2 lat; • Operacja zatok lub nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 	<ul style="list-style-type: none"> • SAR w ciągu ostatnich 2 lat; • Operacja zatok lub nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 	<ul style="list-style-type: none"> • SAR w ciągu ostatnich dwóch lat; • Operacja zatok lub nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 	<ul style="list-style-type: none"> • SAR w ciągu ostatnich dwóch lat; • Operacja zatok lub nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy;

Badanie	Small 2005	Stjarnie 2006 (1)	Stjarnie 2006 (2)	NCT01386125
	<ul style="list-style-type: none"> • ≥3 operacji nosa (lub jakichkolwiek innych operacji uniemożliwiających odpowiednią ocenę polipów); • Zwióknienia polipów; • Całkowita lub prawie całkowita niedrożność nosa; • Skrzywienie przegrody nosowej wymagające operacji korygującej; • Perforacja przegrody nosowej; • Ostry katar; • Infekcje nosa; • Infekcje górnych dróg oddechowych na etapie screeningu lub w okresie dwóch tygodni przed screeningiem; • Ciągły nieżyt nosa; • Zespół Churga Straussa; • Zespoły dyskinetycznych rzęsek; • Mukowiscydoza; • Jaskra; • Osoby, które kiedykolwiek chorowały na zaćmę podtorebkową tylną; • Alergie na kortykosteroidy lub aspirynę; • Jakiegokolwiek inne istotne ze strony klinicznej choroby, które mogłyby wpływać na ocenę terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥3 operacji nosa (lub jakichkolwiek innych operacji uniemożliwiających odpowiednią ocenę polipów); • Zwióknienia polipów (potwierdzone podczas badania endoskopowego); • Całkowita lub prawie całkowita niedrożność nosa; • Skrzywienie przegrody nosowej wymagające operacji korygującej; • Perforacja przegrody nosowej; • Ostry katar; • Infekcje nosa; • Infekcje górnych dróg oddechowych na etapie screeningu lub w okresie dwóch tygodni przed screeningiem; • Ciągły nieżyt nosa; • Zespół Churga Straussa; • Zespoły dyskinetycznych rzęsek; • Mukowiscydoza; • Jaskra; • Osoby, które kiedykolwiek chorowały na zaćmę podtorebkową tylną; • Alergie na kortykosteroidy lub aspirynę; • Jakiegokolwiek inne istotne ze strony klinicznej choroby, które mogłyby wpływać na ocenę terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • etapem screeningu; • Niezagojone rany po operacji nosa lub urazy; • Polipy ocenione na 3 punkty (w skali 0-3); • Polipy, które mogłyby przeszkadzać w aplikacji leku w postaci sprayu donosowego; • Znaczące nieprawidłowości strukturalne nosa; • Infekcje nosa; • Jaska z wąskim kątem oka; • Nieżyt nosa; • Dziedziczne zaburzenia nabłonka migawkowego. 	<ul style="list-style-type: none"> • Zwióknienia polipów; • ≥3 operacji nosa; • Zabieg chirurgiczny, który uniemożliwia prawidłową ocenę polipów; • Całkowita (lub prawie całkowita) niedrożność nosa; • Silne zapalenie zatok lub inna infekcja nosa, a także infekcja nosa w ciągu dwóch tygodni poprzedzających włączenie do badania; • Staty nieżyt nosa; • Zespół Churga Straussa (zapalenie naczyń, astma, gorączka i eozynofilia); • Zespoły dyskinetycznych rzęsek np. zespół Younga lub zespół Kartagenera; • Terapia sterydami donosowymi w ciągu ostatnich 4 tygodni; • Stosowanie jakiegokolwiek leków, nad którymi trwają badania, w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; • Nadwrażliwość na kortykosteroidy lub alergia na aspirynę; • Trwająca infekcja górnych dróg oddechowych lub infekcja górnych dróg okresowych w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania; • Skrzywienia przegrody nosowej wymagające operacji korygującej; • Perforacja przegrody nosowej;

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nosometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Small 2005	Stjarnе 2006 (1)	Stjarnе 2006 (2)	NCT01386125
			<ul style="list-style-type: none"> • Astma wymagająca wizyty kontrolnej pacjenta w szpitalu w ciągu sześciu miesięcy; niewydolność oddechowa spowodowana astmą wymagająca zastosowania respiratora w okresie 5 lat przed włączeniem pacjenta do badania; ≥ 2 przyjęcia do szpitala spowodowane niedrożnością dróg oddechowych, do których doszło w ciągu ostatniego roku; konieczność stosowania przez więcej niż 14 dni sterydów systemowych, w okresie 6 miesięcy przed włączeniem pacjenta do badania. 	

Szczegółową charakterystykę wyjąciową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Cecha populacji	Small 2005			Stjarnie 2006 (1)			Stjarnie 2006 (2)			NCT01386125	
	MOM QD	MOM BID	PL	MOM QD	MOM BID	PL	MOM QD	MOM BID	PL	MOM	PL
Liczebność, N	115	122	117	102	102	106	153	145	375	373	
Wiek, średnia w latach (SD)	46,7 (18-80)	48,3 (18-77)	47,5 (18-81)	47,2 (18-86)	47,6 (21-74)	50,9 (21-76)	53 (24-84)	53 (20-86)	46,8	46,8	
Płeć męska, n (%)	76* (66)	74* (61)	71* (61)	71* (70)	63* (62)	698 (65)	114* (74,5)	1048 (71,7)	224 (60)*	239 (64)*	
Średnia waga, kg (zakres)	74,4 (48-118)	73,2 (48-136,1)	75 (41-127,4)	74,2 (50-118)	73,8 (50-116,9)	75,4 (41-130)					
Astma (obecnie lub w przeszłości), n (%)	21 (18)	26 (21)	25 (21)	15 (15)	19 (19)	17 (16)					
PAR (obecnie lub w przeszłości), n (%)	23 (20)	30 (25)	20 (17)	14 (14)	18 (18)	22 (21)					
Obustronna ocena polipów, LSm	4,21	4,27	4,25	4	4,1	4,17					
Przekrwienie/niedrożność nosa, LSm	2,29	2,35	2,28	2,23	2,2	2,18					
Utrata węchu, LSm	2,27	2,14	2,32	2,03	1,94	1,96					
Katar, LSm	1,66	1,62	1,58	1,53	1,58	1,57					
Śluz w gardle, LSm	1,55	1,43	1,48	1,47	1,46	1,41					
PNIF, L/min, LSm	87,6	92,7	83,9	102,1	95,4	97,7					

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Cecha populacji	Small 2005			Stjarnie 2006 (1)			Stjarnie 2006 (2)			NCT01386125
	MOM QD	MOM BID	PL	MOM QD	MOM BID	PL	MOM QD	MOM BID	PL	
							2	44 (28,8)	64 (44,1)	
							3	51 (33,3)	36 (24,8)	
							4	14 (9,2)	12 (8,3)	
							1	17 (11,1)	10 (6,9)	
							2	30 (19,6)	31 (21,4)	
							3	43 (28,1)	52 (35,9)	
							4	63 (41,2)	52 (35,9)	
							1	38 (24,8)	34 (23,4)	
							2	100 (65,4)	85 (58,6)	
							3	15 (9,8)	26 (17,9)	
							Średnie L/min	PNIF, 102,19	96,68	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Cecha populacji	Small 2005			Stjarme 2006 (1)			Stjarme 2006 (2)			NCT01386125	
	MOM QD	MOM BID	PL	MOM QD	MOM BID	PL	MOM	MOM	PL	MOM	PL

Próg wyczuwalności zapachu 2,96 3,46

^SD wieku pacjentów w poszczególnych ramionach terapeutycznych (w latach): MOM: 13,49; PL: 13,75; * oszacowano na podstawie dostępnych danych

5.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)*, *Stjarne 2006 (2)* i *NCT01386125*.

Tabela 37. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	Leczenie dodatkowe
Small 2005	MOM QD	200 µg MOM rano i 200 µg PL wieczorem			Dozwolone, dodatkowe leczenie stanowił paracetamol lub, w razie konieczności, niesteroidowe leki przeciwzapalne (ich stosowanie było ograniczone do 5 kolejnych dni). W przypadku jakichkolwiek infekcji bakteryjnych występujących podczas badania, stosowano antybiotyki (antybiotyki stosowane były w porozumieniu z głównym badaczem).
	MOM BID	200 µg MOM rano i 200 µg MOM wieczorem	Spray do nosa	4 miesiące	
	PL	Rano i wieczorem			
Stjarne 2006 (1)	MOM QD	200 µg MOM rano i 200 µg PL wieczorem			Dozwolone, dodatkowe leczenie stanowił paracetamol lub, w razie konieczności, niesteroidowe leki przeciwzapalne (ich stosowanie było ograniczone do 5 kolejnych dni). W przypadku jakichkolwiek infekcji bakteryjnych występujących podczas badania, stosowano antybiotyki.
	MOM BID	200 µg MOM rano i 200 µg MOM wieczorem	Spray do nosa	4 miesiące	
	PL	Rano i wieczorem			
Stjarne 2006 (2)	MOM	200 µg/dziennie, QD, podawane rano			Dozwolone, dodatkowe leczenie stanowiły krople oksymetazoliny stosowane w przypadku objawów nosowych o nasileniu nie do zniesienia przez pacjenta; krople mogły być stosowane maksymalnie przez 7 kolejnych dni oraz łącznie przez ≤10 dni podczas całkowitego okresu leczenia.
	PL	Rano	Spray do nosa	16 tygodni	
NCT01386125	MOM	200 µg BID; łączna dawka: 400 µg			bd
	PL	200 µg BID	Spray do nosa	16 tygodni	

bd-brak danych; QD-raz dziennie; BID-dwa razy dziennie

5.1.3. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badania *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)* oraz *Stjarne 2006 (2)* są wysoce wiarygodnymi źródłami informacji w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (otrzymały odpowiednio 4, 4 oraz 5 punktów na 5 możliwych – badanie *Small 2005* - przeprowadzone i opisane zaślepienie, dostępna informacja o utracie pacjentów z badania; badanie *Stjarne 2006 (1)* – przeprowadzona i opisana randomizacja, przeprowadzone zaślepienie, informacja o utracie pacjentów z badania; badanie *Stjarne 2006 (2)* - przeprowadzona i opisana randomizacja, przeprowadzone i opisane zaślepienie, informacja o utracie pacjentów z badania). Z kolei badanie *NCT01386125* to umiarkowanie wiarygodne źródło informacji (otrzymało 3 punkty na 5 możliwych –przeprowadzona randomizacja, podana informacja o utracie pacjentów z badania, badanie podwójnie zaślepienie).

Próby kliniczne *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)* i *Stjarne 2006 (2)* są wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem. W przypadku badania *NCT01386125* nie podano informacji o ilości ośrodków, w których przeprowadzano próbę kliniczną, wiadomo natomiast, że badanie było randomizowane oraz podwójnie zaślepienie. Metodologicznie włączone badania są jednorodne pod względem przeprowadzenia procedury randomizacji oraz zaślepienia.

W ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa zarówno w badaniu *Small 2005*, jak i *Stjarne 2006 (1)* analizą objęto wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, tak więc podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była populacja ITT.

W badaniu *Stjarne 2006 (2)* oraz *NCT01386125* analizą objęto populację FAS (ang. *Full Analysis Set*), a zatem pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępny był wynik wyjściowy dla ocenianego punktu końcowego, a także przynajmniej jeden wynik dla tego punktu zarejestrowany po rozpoczęciu badania.

Okres leczenia i trwania badania we wszystkich trzech próbach klinicznych wynosił 4 miesiące.

Podsumowując, pomiędzy porównywanymi badaniami nie zidentyfikowano żadnych istotnych różnic w zakresie metodologii, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej, która utrudniałaby proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Badania uznano za wystarczająco jednorodne do przeprowadzenia metaanalizy.

5.1.4. Heterogeniczność kliniczna

Zarówno kryteria włączenia, jak i wykluczenia w przypadku badań *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)*, *Stjarne 2006 (2)*, *NCT01386125* były bardzo precyzyjnie określone i zbliżone do siebie, co zapewne wpłynęło na brak istotnych różnic w cechach klinicznych i charakterystyce wyjściowej pomiędzy pacjentami uczestniczącymi we włączonych badaniach.

Średnia wieku we wszystkich badaniach wahała się w okolicach 46-53 lata, większy odsetek pacjentów stanowili mężczyźni, lecz wszystkie cztery badania były zrównoważone pod względem płci – odsetek mężczyzn wahał się w granicach 61-74%.

W przypadku badań *Small 2005* i *Stjarne 2006 (1)* nie odnotowano znaczących różnic w odsetkach pacjentów, u których zdiagnozowano astmę czy też PAR przed lub w trakcie badania, a wyniki wyjściowej oceny objawów tj.: przekrwienie/niedrożność nosa, utrata węchu, katar, obecność śluzu w gardle, a także wartość obustronnej oceny polipów również nie różniły się znacząco pomiędzy badaniami. W przypadku badań *Small 2005* i *Stjarne 2006 (2)* nie zauważono znaczącej różnicy w wyjściowej wartości pomiaru PNIF.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Analizowane próby kliniczne *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)* oraz *NCT01386125* nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem interwencji (200 µg BID). Różnica pojawiła się jedynie w przypadku badania *Stjarne 2006 (2)*, gdzie interwencję podawano w schemacie 200 µg QD, jednakże obie dawki według rejestracji dla furoinianu mometazonu są dopuszczone do stosowania.

Liczba pacjentów uczestniczących w analizowanych badaniach różniła się znacznie w przypadku badania *NCT01386125*, gdzie wynosiła niecałe 400 pacjentów przypadających na jedną grupę, podczas gdy w pozostałych badaniach na jedną grupę przypadało ponad 100 pacjentów. Co istotne, w każdym przypadku analizie przeprowadzano na dużej populacji pacjentów.

Na podstawie powyższej analizy czterech badań, w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania MOM w porównaniu z PL, nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

5.1.5. Skuteczność kliniczna

W badaniach *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)*, *Stjarne 2006 (2)* i *NCT01386125* oceniano skuteczność kliniczną furoinianu mometazonu w porównaniu z placebo u pacjentów z polipami.

Sposób oceny poszczególnych punktów końcowych oraz sposób przedstawienia wyników przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Charakterystyka punktów końcowych MOM vs PL – *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)*, *Stjarne 2006 (2)* i *NCT01386125*

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Ocena polipów		
<i>Small 2005</i>	Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy podczas badania endoskopowego w 1, 2, 3 i 4 miesiącu leczenia (odpowiednio wizyta 4, 5, 6 i 7). Polipy oceniane były w w skali 0-3 (0-brak polipów; 1-małe polipy ograniczone do przewodu nosowego środkowego, nie osiagające górnego brzegu małżowiny dolnej; 2-polipy o średnim rozmiarze, których dolny brzeg zawarty jest między górnym a dolnym brzegiem małżowiny nosowej dolnej; 3-duże polipy sięgające poniżej dolnego brzegu małżowiny nosowej dolnej). <u>Ocena polipów z prawego i lewego otworu nosowego była sumowana.</u>	LSm; wartość p
<i>Stjarne 2006 (1)</i>	Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy podczas badania endoskopowego w 1, 2, 3 i 4 miesiącu leczenia (odpowiednio wizyta 4, 5, 6 i 7). Polipy oceniane były w w skali 0-3 (0-brak polipów; 1-małe polipy ograniczone do przewodu nosowego środkowego, nie osiagające górnego brzegu małżowiny dolnej; 2-polipy o średnim rozmiarze, których dolny brzeg zawarty jest między górnym a dolnym brzegiem małżowiny nosowej dolnej; 3-duże polipy sięgające poniżej dolnego brzegu małżowiny nosowej dolnej). <u>Ocena polipów z prawego i lewego otworu nosowego była sumowana.</u>	LSm; wartość p
<i>Stjarne 2006 (2)</i>	Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w ocenie polipów. Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy. Polipy oceniane były w w skali 0-3 (0-brak polipów; 1-małe polipy ograniczone do przewodu nosowego środkowego, nie osiagające górnego brzegu małżowiny dolnej; 2-polipy o średnim rozmiarze, których dolny brzeg zawarty jest między górnym a dolnym brzegiem małżowiny nosowej dolnej; 3-duże polipy sięgające poniżej dolnego brzegu małżowiny nosowej dolnej). <u>Podawano ocenę dla tego otworu nosowego, dla którego jej wartość była wyższa</u>	%, wartość p

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
<p><u>(bardziej zaawansowane polipy)</u>. Poprawa zdefiniowana była jako zmiana o ≥ 1 punkt w opisanej powyżej skali.</p>		
NCT01386125	<p>Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy podczas badania endoskopowego. Polipy oceniane były w w skali 0-3 (0-brak polipów; 1-małe polipy ograniczone do przewodu nosowego środkowego, nie osiagające górnego brzegu małżowiny dolnej; 2-polipy o średnim rozmiarze, których dolny brzeg zawarty jest między górnym a dolnym brzegiem małżowiny nosowej dolnej; 3-duże polipy sięgające poniżej dolnego brzegu małżowiny nosowej dolnej). <u>Ocena polipów z prawego i lewego otworu nosowego była sumowana (maksymalna liczba punktów: 6).</u></p>	<p>Zmiana LSm względem wartości wyjściowej: LSm w 16 tygodniu leczenia – LSm wyjściowe, SE</p>
Przekrwienie i niedrożność nosa		
Small 2005	<p>Zmiana oceny przekrwienia/niedrożności nosa względem wartości wyjściowej oceniana w pierwszym miesiącu badania. Objawy przekrwienia/niedrożności nosa były oceniane wraz z innymi objawami przez uczestników badania codziennie rano przed podaniem kolejnej dawki leku. Pacjenci stosowali odpowiednią skalę. Wynik odzwierciedlał stan pacjenta w danym momencie i wahał się od wartości 0 do 3 (gdzie: 0-brak; 1-łagodny; 2-umiarkowany; 3-ciężki), przy czym niższy wynik wskazywał na mniejsze przekrwienie/niedrożność nosa.</p>	<p>LSm, wartość p</p>
Stjarne 2006 (1)	<p>Zmiana oceny przekrwienia/niedrożności nosa względem wartości wyjściowej oceniana w pierwszym miesiącu badania. Objawy przekrwienia/niedrożności nosa były oceniane wraz z innymi objawami przez uczestników badania codziennie rano przed podaniem kolejnej dawki leku. Pacjenci stosowali odpowiednią skalę. Wynik odzwierciedlał stan pacjenta w danym momencie i wahał się od wartości 0 do 3 (gdzie: 0-brak; 1-łagodny; 2-umiarkowany; 3-ciężki), przy czym niższy wynik wskazywał na mniejsze przekrwienie/niedrożność nosa.</p>	<p>LSm, wartość p</p>
Stjarne 2006 (2)	<p>Odsetek pacjentów z poprawą oceny przekrwienia nosa ocenianą względem baseline na końcu badania lub na ostatniej przeprowadzonej wizycie, w zależności od tego jakie dane były dostępne. Objawy przekrwienia nosa były oceniane wraz z innymi objawami przez uczestników badania dwa razy dziennie – ocena dotyczyła obserwacji z poprzednich 12 h. Pacjenci stosowali 4-punktową skalę: 0 do 3 (gdzie: 0-brak; 1-łagodny; 2-umiarkowany; 3-ciężki). Poprawa zdefiniowana była jako spadek w ocenie ≥ 1 punkt.</p>	<p>%, wartość p</p>
NCT01386125	<p>Zmiana oceny przekrwienia/niedrożności nosa względem wartości wyjściowej. Objawy przekrwienia/niedrożności nosa były oceniane przez badaczy i uczestników badania na początku badania. Następnie pacjenci oceniali objawy przekrwienia/niedrożności nosa codziennie rano bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku używając do oceny odpowiedniej skali. Wynik ten odzwierciedlał stan pacjenta w danym momencie i wahał się od wartości 0 do 3 (gdzie: 0-brak; 1-łagodny; 2-umiarkowany; 3-ciężki), przy czym niższy wynik wskazywał na mniejsze przekrwienie/niedrożność nosa. Wyniki oceny z 4 tygodni uśredniano i porównywano używając LSm.</p>	<p>Zmiana LSm względem wartości wyjściowej: LSm w 4 tygodniu leczenia – LSm wyjściowe, SE</p>
PNIF		
Small 2005	<p>Zmiana wartości PNIF względem wartości wyjściowej po 1,2,3 i 4 miesiącach</p>	<p>LSm; wartość p</p>

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Stjarne 2006 (1)	Zmiana wartości PNIF względem wartości wyjściowej po 1,2,3 i 4 miesiącach	LSm; wartość p
Stjarne 2006 (2)	Zmiana wartości PNIF względem wartości wyjściowej po 4 miesiącach	Średnia; wartość p
Ocena objawów nosowych: węch		
Small 2005	Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie utraty węchu po 1 miesiącu oraz 4 miesiącach leczenia.	LSm; wartość p
Stjarne 2006 (1)	Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie utraty węchu po 1 miesiącu oraz 4 miesiącach leczenia. Objawy oceniane były w skali 0 (brak objawów)-3 (silne objawy)	LSm; wartość p
Stjarne 2006 (2)	Odsetek pacjentów z poprawą oceny zmysłu węchu ocenianą względem baseline na końcu badania lub na ostatniej przeprowadzonej wizyty, w zależności od tego jakie dane były dostępne. Objawy oceniane były przez uczestników badania dwa razy dziennie – ocena dotyczyła obserwacji z poprzednich 12 h. Pacjenci stosowali 4-punktową skalę: 0 do 3 (gdzie: 0-brak; 1-łagodny; 2-umiarkowany; 3-ciężki). Poprawa definiowana była jako spadek w ocenie ≥ 1 punkt.	%, wartość p
Ocena objawów nosowych: katar		
Small 2005	Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie kataru po 1 miesiącu oraz 4 miesiącach leczenia.	LSm; wartość p
Stjarne 2006 (1)	Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie kataru po 1 miesiącu oraz 4 miesiącach leczenia. Objawy oceniane były w skali 0 (brak objawów)-3 (silne objawy)	LSm; wartość p
Stjarne 2006 (2)	Odsetek pacjentów z poprawą oceny kataru ocenianą względem baseline na końcu badania lub na ostatniej przeprowadzonej wizyty, w zależności od tego jakie dane były dostępne. Objawy oceniane były przez uczestników badania dwa razy dziennie – ocena dotyczyła obserwacji z poprzednich 12 h. Pacjenci stosowali 4-punktową skalę: 0 do 3 (gdzie: 0-brak; 1-łagodny; 2-umiarkowany; 3-ciężki). Poprawa definiowana była jako spadek w ocenie ≥ 1 punkt.	%, wartość p
Ocena objawów nosowych: śluz spływający do gardła		
Small 2005	Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie nadmiernej produkcji śluzu spływającego do gardła po 1 miesiącu oraz 4 miesiącach leczenia.	LSm; wartość p
Stjarne 2006 (1)	Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie nadmiernej produkcji śluzu spływającego do gardła po 1 miesiącu oraz 4 miesiącach leczenia. Objawy oceniane były w skali 0 (brak objawów)-3 (silne objawy)	LSm; wartość p
Poprawa stanu pacjentów		
Small 2005	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę (definiowaną jako redukcja oceny polipów o co najmniej 1 punkt względem wartości wyjściowej oraz redukcja niedrożności/przekrwienia nosa o co najmniej 0,5 punkta względem wartości wyjściowej)	%; wartość p

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Stjarne 2006 (1)	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę (definiowaną jako redukcja oceny polipów o co najmniej 1 punkt względem wartości wyjściowej oraz redukcja niedrożności/przekrwienia nosa o co najmniej 0,5 punkta względem wartości wyjściowej)	%; wartość p
Odpowiedź na leczenie		
Small 2005	Oceniana przez badaczy na podstawie objawów odpowiedź pacjentów na leczenie.	wartość p
Stjarne 2006 (1)	Oceniana przez badaczy na podstawie objawów odpowiedź pacjentów na leczenie (skala 0 (całkowite ustąpienie objawów) – 4 (brak odpowiedzi))	wartość p
Stjarne 2006 (2)	Odpowiedź na leczenie oceniana była w skali 4-stopniowej: 0-całkowite ustąpienie objawów; 4-brak działania terapii)	%; wartość p
Ocena jakości życia		
<p>Jakość życia oceniana była na podstawie odpowiednich skal:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • oddychanie ustami/nosem – skala 3-stopniowa (1-głównie usta; 3-głównie nos) • zmysł węch i smaku – skala 3-stopniowa (1-praktycznie brak; 3-bardzo dobre działanie) 		
Stjarne 2006 (2)	<ul style="list-style-type: none"> • wpływ objawów nosowych na aktywność w ciągu dnia – skala 4-stopniowa (0-brak wpływu; 3-silny wpływ) • wpływ objawów nosowych na zaburzenia snu – skala 4-stopniowa (0-brak; 3-silny wpływ) 	%; wartość p
<p>Oceniano odsetki pacjentów z poprawą jakości życia zdefiniowaną jako poprawa o co najmniej 1 punkt w ocenie opisanych powyżej poszczególnych punktów, względem wartości wyjściowej.</p>		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PROPIONIANU FLUTYKAZONU PODAWANEGO W FORMIE SPRAY`U DO NOSA Z PLACEBO W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POLIPAMI BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę włączonych badań dla FLU vs PL (spray): Jankowski 2009 [22], Lund 1998 [23] i Holmberg 1997 [24].

Tabela 39. Charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Jankowski 2009	Lund 1998	Holmberg 1997
Ocena w skali Jadad	3	5	3
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	Jednoośrodkowe, Anglia	Brak danych
typ badania	RCT	RCT	RCT
randomizacja	Przeprowadzona, brak opisu	Randomizacja 6 blokowa generowana komputerowo	Przeprowadzona, brak opisu
Metodyka			
zaślepienie	Podwójnie zaślepienie, brak opisu	Podwójnie zaślepienie, identycznie opakowania, zapach, smak i wygląd ich zawartości w obu grupach	Podwójnie zaślepienie, brak opisu
hipoteza badawcza	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy podczas badania endoskopowego. Polipy oceniane były w w skali 0-3; -Zmiana oceny niedrożności nosa względem wartości wyjściowej; - Zmiana średniej wartości PNIF w grupie FLU względem zmiany średniej wartości PNIF w grupie PL, po 2 miesiącach; - Zmiana oceny zmysłu węchu względem wartości wyjściowej; -Zmiana oceny kataru względem wartości wyjściowej; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy podczas badania endoskopowego; - Zmiana oceny niedrożności nosa względem wartości wyjściowej; - Wartości PNIF wyjściowe oraz po dwóch miesiącach; - Zmiana oceny zmysłu węchu względem wartości wyjściowych w ogólnej ocenie objawów nosowych; - Zmiana oceny kataru względem wartości wyjściowych w ogólnej ocenie objawów nosowych; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w ocenie polipów. Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy. Polipy oceniane były w w skali 0-4; - Przekrwienie i niedrożność nosa. Objawy oceniane w 4-stopniowej skali łącznie z innymi objawami tj.: wdech, katar, kichanie; - Zmiana wartości PNIF względem wartości wyjściowej, oceniana po 26 tygodniach; - Ocena objawów nosowych: wdech. Objawy oceniane łącznie w 4-stopniowej skali; - Ocena objawów nosowych: katar. Objawy oceniane łącznie w 4-stopniowej skali. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p>

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Jankowski 2009	Lund 1998	Holmberg 1997
	- Ocena działań niepożądanych	- Ocena działań niepożądanych	- Ocena działań niepożądanych
Utrata z badania	+	+	+
Źródła finansowania	Brak danych	Brak danych	Grant z Glaxo Wellcome PLC, England and the Torsten and Ragnar Soderberg Foundation
Publikacje do badania	Jankowski 2009 [22]	Lund 1998 [23]	Holmberg 1997 [24]
Komentarz	-	-	-

6.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 40. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Jankowski 2009	Lund 1998	Holmberg 1997
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • 18 r.ż. • Diagnoza obustronnych polipów (co najmniej dwa z następujących objawów: niedrożność nosa, wodnisty wyciek z nosa, hipoglikemia lub brak zmysłu węchu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza obustronnych polipów wymagająca interwencji chirurgicznej. • Pacjenci z polipami nosa z sumą punktów oceny polipów na 4 lub więcej plus wynik skanowania tomografii komputerowej większy niż 12. • Pacjenci z polipami nosa z sumą punktów oceny polipów na 3 lub więcej, w wyniku zatkania nosa ocena na 2 punkty lub wyższa plus wynik skanowania tomografii komputerowej większy niż 12. • Pacjenci z polipami nosa z sumą punktów oceny polipów na 2 lub więcej, blokadą nosa z punktacją na 2 lub wyższą, plus wynik skanowania tomografii komputerowej większy niż 12 oraz wynikiem University of Pennsylvania Smell Identification Test score większym niż 32 punkty (w skali 0-3). 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 21r.ż. • Przynajmniej jedna polipektomia w historii choroby w ciągu ostatnich 5 lat. • Diagnoza obustronnych polipów na 1 i 2 wizycie (ocena polipów na 1 lub 2 punkty).
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie systemowych kortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, donosowych leków antycholinergicznym lub donosowych leków zawierających siarkę podczas 4 tygodni przed włączeniem oraz leków przeciwhistaminowych lub sterydów donosowych na 15 dni przed włączeniem. • Pacjenci z przebyłą operacją zatok lub nosa. • Poważne nieprawidłowości przegrody międzykomorowej nosa. • Ciężkie krwawienia z nosa. • Ciężka lub niekontrolowana astma wymagająca stałego lub okrusowego przyjmowania systemowych kortykosteroidów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie zakażenia ropnego nosa. • Konieczność przyjmownia 1000 μg beklometazonu (lub równoważność) na dobę w leczeniu astmy. • Niezdolność do zaprzestania leczenia pozajelitowego i przyjmowania donosowych kortykosteroidów lub kromoglikanu sodu przy pierwszej wizycie. • Stosowanie astemizolu w ciągu 6 tygodni przed badaniem lub innych środków przeciwhistaminowych w ciągu 48 godzin przed pierwszą wizytą. • Przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Polipy ocenione na 3 lub 4 punkty (lub 0). • Infekcje nosa. • Niezdolność do zaprzestania leczenia ogólnoustrojowego. • Inhalowane lub donosowo przyjmowane sterydy lub kromoglikan sodu na pierwszej wizycie. • Przyjmowanie leków przeciwhistaminowych na 48 godzin przed pierwszą wizytą.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nosometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Jankowski 2009	Lund 1998	Holmberg 1997
	<ul style="list-style-type: none"> • Polipy nosa wymagające kortykosteroidów systemowych. • Codziennego stosowanie roztworu soli fizjologicznej do nosa i niezadłóżność do zaprzestania tego leczenia. • Jakiegokolwiek inne istotne ze strony klinicznej choroby, które mogłyby wpływać na ocenę terapii. 		<ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazania do stosowania sterydów . • Jakiegokolwiek inne istotne ze strony klinicznej choroby, które mogłyby wpływać na ocenę terapii.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań

Cecha populacji	Jankowski 2009		Lund 1998		Holmberg 1997			
	FLU 200 µg BID (Grupa 1)	FLU 200 µg BID/1 m-c; FLU 200 µg QD/7 m-cy (Grupa 2)	Grupy 1+2	PL/2 m-ce; FLU 200 µg BID/6 m-cy (Grupa 3)	FLU	PL	FLU	PL
Liczebność, N	79	82	161	81	10	9	18	19
Wiek, średnia w latach (SD)	50	50	50	53	52	50	49	54
Wiek, zakres w latach	-	-	-	-	32-71	27-69	26-68	27-74
Płeć, liczba mężczyzn	68**	60**	64**	60**	7	7	15	14
Pozytywny wynik punktowego testu skóry, n (%)	-	-	-	-	-	-	3 (16)	5 (27)
Alergia w historii choroby, n	13**	18**	15,5**	23**	10	9	-	-
<2					1	1		
Wszczęśnione epizody					2	1		
polipowatość, n					0	3		
>10					7	4		
Polipektomia, n					7	5		
Tak					3	4		
Nie								

Cecha populacji	Jankowski 2009		Lund 1998		Holmberg 1997			
	FLU 200 µg BID (Grupa 1)	FLU 200 µg BID/1 m-c; FLU 200 µg QD/7 m-cy (Grupa 2)	Grupy 1+2	PL/2 m-ce; FLU 200 µg BID/6 m-cy (Grupa 3)	FLU	PL	FLU	PL
Pacjenci z wodnistym wyciekaniem z nosa, %	86	82	84	77	-	-	-	-
Pacjenci z poczuciem zaburzenia węchu, % pacjentów	90	90	90	85	-	-	-	-
Pacjenci z poczuciem zaburzenia smaku, %	47	43	45	43	-	-	-	-
Objawy ≥5 lat, % pacjentów	58	56	57	58	-	-	-	-
Diagnoza polipów nosa ≥5 lat, % pacjentów	37	28	32	31	-	-	-	-
Polipy nosa - łączny wynik punktacji, średnia	3,46	3,71	3,59	3,44	-	-	-	-
PNIF, (średnia L/min)	108,0	109,3	108,7	109,1	-	-	-	-
Niedrożność nosa - ocena z użyciem VAS, średnia mm	43,2	40,1	41,6	42,9	-	-	-	-
Wodnisty wyciek nosa - ocena z użyciem VAS, średnia mm	53,2	62,5	57,9	64,9	-	-	-	-
Poczucie zaburzenia węchu - ocena z użyciem VAS, średnia mm	37,5	32,6	35,0	34,1	-	-	-	-
Poczucie zaburzeń smaku - ocena z użyciem VAS, średnia mm	60,3	57,0	58,6	57,0	-	-	-	-

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nosometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Cecha populacji	Jankowski 2009			Lund 1998			Holmberg 1997		
	FLU 200 µg BID (Grupa 1)	FLU 200 µg BID/1 m-c; FLU 200 µg QD/7 m-cy (Grupa 2)	Grupy 1+2	PL/2 m-c; FLU 200 µg BID/6 m-cy (Grupa 3)	FLU	PL	FLU	PL	PL
Ocena niedrożności nosa, średnia	1,39	1,47	1,43	1,39	-	-	-	-	-
Ocena wodnistego wycieku z nosa, średnia	1,10	0,92	1,01	0,89	-	-	-	-	-
Ocena poczucia zaburzeń węchu, średnia	1,75	1,85	1,80	1,72	-	-	-	-	-
Niedrożność nosa – wolne dni (średnia w %)	8,8	3,5	6,1	8,3	-	-	-	-	-
Wodnisty wyciek z nosa – wolne dni (średnia w %)	20,7	29,8	25,2	37,9	-	-	-	-	-
Zaburzenia węchu – wolne dni (średnia w %)	9,0	10,4	9,7	12,3	-	-	-	-	-
Jednoczesne występowanie astmy (% pacjentów)	11	26	19	26	-	-	-	-	-

Bd-brak danych; VA5 - Wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale) *w badaniu z 261 rekrutowanych pacjentów 246 (94%) było randomizowanych do leczenia, 245 zostały zawarte w populacji bezpieczeństwa i 242 w populacji ITT. Łącznie 199 pacjentów ukończyło badanie (Grupa 1: 85%, Grupa 2: 83%, Grupa 3: 77%). ^w badaniu z 34 rekrutowanych pacjentów 29 poddano randomizacji do 3 grup (grupa 3 otrzymywała dipropionian beklometazonu) ^^ w sumie 60 pacjentów rekrutowano do badania, z których 55 zostało losowo przydzielonych do 3 grup (grupa 3 otrzymywała dipropionian beklometazonu). **% pacjentów

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

6.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach.

Tabela 42. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	Leczenie dodatkowe
<i>Jankowski 2009</i>	FLU	200 µg FLU BID (łączna dawka 400)			
	FLU	200 µg FLU BID/1 miesiąc (400); 200 µg FLU OD/7 miesięcy (200)	Spray do nosa	8 miesięcy	bd
	PL/FLU	PL/2 miesiące; 200 µg FLU BID/6 miesięcy (400)			
<i>Lund 1998</i>	FLU	200 µg FLU BID (łączna dawka 400)	Spray do nosa	12 tygodni (3 MIESIĄCE)	bd
	PL	BID			
<i>Holmberg 1997</i>	FLU	200 µg FLU BID (łączna dawka 400)	Spray do nosa	26 tygodni (6,5 miesiąca)	bd
	PL	BID			

bd-brak danych; QD-raz dziennie; BID-dwa razy dziennie

6.1.3. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badania *Lund 1998* jest wysoce wiarygodnym źródłem informacji w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (otrzymało 5 punktów na 5 możliwych – przeprowadzona i opisana randomizacja, przeprowadzone i opisane zaślepienie, dostępna informacja o utracie pacjentów z badania). Z kolei badania *Jankowski 2009* i *Holmberg 1997* zostały ocenione jako umiarkowanie wiarygodne źródła informacji (otrzymały 3 punkty na 5 możliwych – przeprowadzona randomizacja, podana informacja o utracie pacjentów z badania, badania podwójnie zaślepienie).

Próba kliniczna *Jankowski 2009* jest wieloośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem. W przypadku badania *Holmberg 1997* nie podano informacji o ilości ośrodków, w których przeprowadzano próbę kliniczną, wiadomo natomiast, że badanie było randomizowane oraz podwójnie zaślepienie. Badanie *Lund 1998* prowadzone było w jednym ośrodku zlokalizowanym w Wielkiej Brytanii. Należy podkreślić, że włączone badania metodologicznie są jednorodne pod względem przeprowadzenia procedury randomizacji oraz zaślepienia.

W ocenie skuteczności klinicznej w badaniu *Jankowski 2009* pod uwagę brano pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępny był jakikolwiek wynik oceny skuteczności, z kolei w przypadku oceny bezpieczeństwa do analizy włączono pacjentów, którzy zostali poddani procesowi randomizacji i przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

W przypadku badania *Lund 1998* oraz *Holmberg 1997* analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji pacjentów zgodnej z regułą ITT, czyli dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Analizowany okres leczenia w przypadku badania *Jankowski 2009* wynosił 1 oraz 2 miesiące, natomiast w przypadku badania *Lund 1998* oraz *Holmberg 1997* wynosił odpowiednio 3 i 6,5 miesiąca.

Podsumowując, pomiędzy porównywanymi badaniami zidentyfikowano pewne różnice w zakresie metodologii, jednakże nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej, która utrudniałaby proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Badania uznano za wystarczająco jednorodne do przeprowadzenia metaanalizy.

6.1.4. Heterogeniczność kliniczna

Zarówno kryteria włączenia, jak i wykluczenia w przypadku badań *Jankowski 2009*, *Lund 1998* i *Holmberg 1997* były bardzo precyzyjnie określone i zbliżone do siebie, co zapewne wpłynęło na brak istotnych różnic w cechach klinicznych i charakterystyce wyjściowej pomiędzy pacjentami uczestniczącymi we włączonych badaniach. Do badań włączano pacjentów dorosłych, z diagnozą obustronnych polipów, natomiast kryteria wykluczenia z badania odnosiły się głównie do konieczności stosowania systemowych kortykosteroidów oraz do obecności u pacjentów zaburzeń mogących wpływać na wyniki badania lub uniemożliwiających jego przeprowadzenie.

Średnia wieku we wszystkich badaniach wahała się w okolicach 50 lat, niewiele większy odsetek pacjentów w grupach stanowili mężczyźni, lecz wszystkie trzy badania były zrównoważone pod względem płci.

W badaniu *Lund 1998* u 100% pacjentów włączonych do badania stwierdzono wcześniej alergię, natomiast w badaniu *Jankowski 2009* odsetki te były znacznie mniejsze i oscylowały w granicach 13-23%. Dla badania *Holmberg 1997* nie podano takich informacji. W przypadku pozostałych analizowanych punktów charakterystyki pacjentów włączonych do prób klinicznych, w każdym z badań podano inne punkty, zatem dalsze porównanie charakterystyki pacjentów nie było możliwe.

Próby kliniczne *Jankowski 2009*, *Lund 1998* i *Holmberg 1997* nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem FLU (200 µg BID).

Liczba pacjentów uczestniczących w analizowanych badaniach różniła się pomiędzy nimi i wynosiła około 80 pacjentów przypadających na grupę w przypadku badania *Jankowski 2009*, 10 i 9 pacjentów odpowiednio w grupach FLU i PL w przypadku badania *Lund 1998* oraz 18 i 19 pacjentów w grupie FLU i PL w przypadku badania *Holmberg 1997*.

Na podstawie powyższej analizy trzech badań, w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania MOM w porównaniu z PL, nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

6.1.5. Skuteczność kliniczna

W badaniach *Jankowski 2009*, *Lund 1998* i *Holmberg 1997* oceniano skuteczność kliniczną flutykazonu w porównaniu z placebo u pacjentów z polipami.

Tabela 43. Charakterystyka punktów końcowych FLU vs PL – *Jankowski 2009*, *Lund 1998*, *Holmberg 1997*

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Ocena polipów		
<i>Jankowski 2009</i>	Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy podczas badania endoskopowego. Polipy oceniane były w w skali 0-3 (0-brak polipów; 1-małe polipy ograniczone do przewodu nosowego środkowego, nie osiagające górnego brzegu małżowiny dolnej; 2-polipy o średnim rozmiarze, których dolny brzeg zawarty jest między górnym a dolnym brzegiem małżowiny nosowej dolnej; 3-duże polipy sięgające poniżej	Ocena wyjściowa i zmiana po miesiącu - tylko p podane

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	dolnego brzegu małżowiny nosowej dolnej). <u>Ocena polipów z prawego i lewego otworu nosowego była sumowana.</u>	
Lund 1998	Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana była przez badaczy podczas badania endoskopowego. <u>Ocena polipów z prawego i lewego otworu nosowego była sumowana.</u>	Mediana oceny; wartość p
Holmberg 1997	Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w ocenie polipów. Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy. Polipy oceniane były w w skali 0-4 (0-brak polipów; 1-małe polipy nie wymagające polipektomii; 2-polipy o średnim rozmiarze nie wymagające polipektomii; 3-duże polipy wymagające polipektomii; 4-zaawansowane polipy wymagające polipektomii).	opisowo
Przekrwienie i niedrożność nosa		
Jankowski 2009	Zmiana oceny niedrożności nosa względem wartości wyjściowej. Objawy przekrwienia/niedrożności nosa były oceniane przez uczestników badania codziennie wieczorem. Pacjenci stosowali odpowiednią skalę. Wynik odzwierciedlał stan pacjenta w okresie poprzednich 24h i wahał się od wartości 0 do 3 (gdzie: 0-brak; 1-łagodny; 2-umiarkowany; 3-ciężki), przy czym niższy wynik wskazywał na mniejszą niedrożność nosa.	Średnia wartość wyjściowa dla obu grup, zmiana w średniej ocenie FLU vs zmiany średniej oceny w grupie PL po dwóch miesiącach, zakres p (lub takie same dane w skali VAS)
Lund 1998	Zmiana oceny niedrożności nosa względem wartości wyjściowej. Objawy niedrożności nosa były oceniane przez uczestników badania. Pacjenci stosowali odpowiednią 5-stopniową skalę: 0-brak objawów; 4-bardzo silne objawy).	Mediana; wartość p
Holmberg 1997	Objawy oceniane w 4-stopniowej skali łącznie z innymi objawami tj.: wdech, katar, kichanie.	Mediana; wartość p
PNIF		
Jankowski 2009	Zmiana średniej wartości PNIF w grupie FLU względem zmiany średniej wartości PNIF w grupie PL, po 2 miesiącach	Zmiana średniej wartości PNIF; wartość p
Lund 1998	Wartości PNIF wyjściowe oraz po dwóch miesiącach	mediana; wartość p
Holmberg 1997	Zmiana wartości PNIF względem wartości wyjściowej, oceniana po 26 tygodniach	Średnia; wartość p
Ocena objawów nosowych: wdech		
Jankowski 2009	Zmiana oceny zmysłu węchu względem wartości wyjściowej. Objawy były oceniane przez uczestników badania codziennie wieczorem. Pacjenci stosowali odpowiednią skalę. Wynik odzwierciedlał stan pacjenta w okresie poprzednich 24h i wahał się od wartości 0 do 3 (gdzie: 0-brak; 1-łagodny; 2-umiarkowany; 3-ciężki).	Średnia wartość wyjściowa dla obu grup, zmiana w średniej ocenie FLU vs zmiany średniej oceny w grupie PL po dwóch miesiącach, zakres p

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
		(lub takie same dane w skali VAS)
<i>Lund 1998</i>	Zmiana względem wartości wyjściowych w <u>ogólnej</u> ocenie objawów nosowych. Objawy nosowe były oceniane przez uczestników badania. Pacjenci stosowali odpowiednią 5-stopniową skalę: 0-brak objawów; 4-bardzo silne objawy).	Mediana; wartość p
<i>Holmberg 1997</i>	<u>Objawy oceniane łącznie</u> w 4-stopniowej skali; patrz: przekrwienie i niedrożność nosa	Mediana; wartość p
Ocena objawów nosowych: katar		
<i>Jankowski 2009</i>	Zmiana oceny kataru względem wartości wyjściowej. Objawy były oceniane przez uczestników badania codziennie wieczorem. Pacjenci stosowali odpowiednią skalę. Wynik odzwierciedlał stan pacjenta w okresie poprzednich 24h i wahał się od wartości 0 do 3 (gdzie: 0-brak; 1-łagodny; 2-umiarkowany; 3-ciężki).	Średnia wartość wyjściowa dla obu grup, zmiana w średniej ocenie FLU vs zmiany średniej oceny w grupie PL po dwóch miesiącach, zakres p (lub takie same dane w skali VAS)
<i>Lund 1998</i>	Zmiana względem wartości wyjściowych w ogólnej ocenie objawów nosowych. Objawy nosowe były oceniane przez uczestników badania. Pacjenci stosowali odpowiednią 5-stopniową skalę: 0-brak objawów; 4-bardzo silne objawy).	Mediana; wartość p
<i>Holmberg 1997</i>	Objawy oceniane łącznie w 4-stopniowej skali; patrz: przekrwienie i niedrożność nosa	Mediana; wartość p

7. MOM VS FLU (W FORMIE SPRAYU) W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POLIPAMI NOSA - WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

7.1. Wstęp

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań DBRCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu MOM vs FLU w formie sprayu dla dorosłych pacjentów z polipami. W związku z powyższym porównanie pośrednie MOM vs FLU w sprayu zostanie przeprowadzone w oparciu o wyniki badań porównujących MOM z PL oraz FLU w sprayu z PL.

7.2. Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej przedstawiono zbieżne punkty końcowe z zakresu oceny skuteczności dla badań oceniających MOM vs PL oraz FLU vs PL z krótkim opisem przedstawiającym sposób zaraportowania danych przez autorów badań.

Tabela 44. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: MOM vs FLU w populacji dorosłych z polipami

Punkt końcowy	MOM vs PL				FLU vs PL		
	Small 2005	Stjarne 2006 (1)	Stjarne 2006 (2)	NCT01386125	Jankowski 2009	Lund 1998	Holmberg 1997
Niedrożność nosa	LS mean; p	LS mean; p	Nieadekwatny sposób raportowania danych [^]	Nieadekwatny okres zbierania danych [*]	Średnia; p	Nieadekwatny sposób raportowania danych ^{^^}	Nieadekwatny okres zbierania danych [*]
PNIF	LS mean; p	LS mean; p	Nieadekwatny okres zbierania danych [*]	Nie oceniano	Średnia; p	Średnia; p	Nieadekwatny okres zbierania danych [*]
Ocena węchu	LS mean; p	Brak wystarczających danych ^{^^^}	Nieadekwatny sposób raportowania danych [^]	Nie oceniano	Średnia; p	Nie oceniano	Nieadekwatny sposób raportowania danych ^{^^#}
Katar	LS mean; p	LS mean; p	Nieadekwatny sposób raportowania danych [^]	Nie oceniano	Średnia; p	Nieadekwatny sposób raportowania danych ^{^^}	Nieadekwatny sposób raportowania danych ^{^^#}

[^]wartości przedstawione jako odsetki pacjentów; ^{^^}wartości przedstawione jako mediana; ^{^^^}wynik nieistotny statystycznie, brak wartości p; ^{*}dla tego punktu analizowano dane z okresu 2 miesięcy leczenia; [#]przedstawiano łączną ocenę dla objawów nosowych

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

7.2.1. Niedrożność nosa

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 45. Niedrożność nosa MOM vs FLU (spray) – *Small 2005, Stjarne 2006 (1), Jankowski 2009*

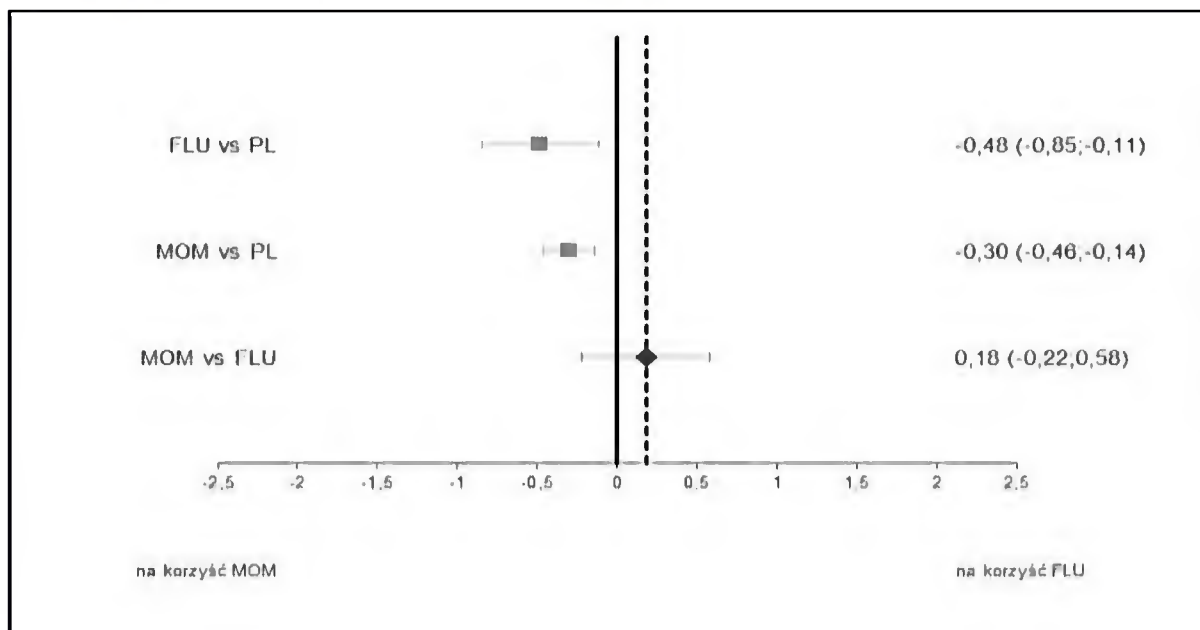
Badanie	Interwencja	N	LS mean	p	MD (95% CI)^	Wynik metaanalizy MD (95% CI)^	GRADE
MOM vs PL							
<i>Small 2005</i>	MOM	115	-0,68	0,001	-0,36 (-0,57; -0,15)	-0,30 (-0,46; -0,14)*	wysoka
	PL	117	-0,32				
<i>Stjarne 2006 (1)</i>	MOM	102	-0,66	0,02	-0,23 (-0,46; 0,00)		
	PL	106	-0,43				
FLU vs PL							
<i>Jankowski 2009</i>	FLU	79	bd	0,01	-0,48 (-0,85; -0,11)	nd	wysoka
	PL	81	bd				
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO^							
MOM vs FLU (spray):							
Fixed effects MD = 0,18 (95% CI: -0,22; 0,58)							

*wyniki testu na heterogeniczność: Cohran Q = 0,6566 (df = 1); P = 0,4178, test istotności P < 0,0001; ^oszacowano na podstawie dostępnych danych

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Rysunek 1. Niedrożność nosa - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy objęta porównywanymi interwencjami tj. MOM a FLU w sprayu, w zakresie niedrożności nosa u osób dorosłych z polipami. Różnica średnich wynosi MD = 0,18 (95% CI: -0,22; 0,58).

7.2.2. PNIF

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 46. PNIF MOM vs FLU (spray) – Small 2005, Stjarne 2006 (1), Jankowski 2009, Lund 1998

Badanie	Interwencja	N	Zmiana PNIF, L5 mean, l/min	p	MD (95% CI)	Wynik metaanalizy MD (95% CI)	GRADE
MOM vs PL							
Small 2005	MOM	115	32,4	0,001	22,6 (9,14; 36,06)	19,64 (11,31; 27,97)*	wysoka
	PL	117	9,8				
Stjarne 2006 (1)	MOM	102	25,8	0,001	17,80 (7,20; 28,40)		
	PL	106	8				
FLU vs PL							
Jankowski 2009	FLU	79	bd	0,001	22,9 (9,26; 36,54)	24,47 (11,12; 37,82)**	wysoka
	PL	81	bd				
Lund 1998	FLU	10	63	0,07	60 (4,90; 124,90)		
	PL	9	3				

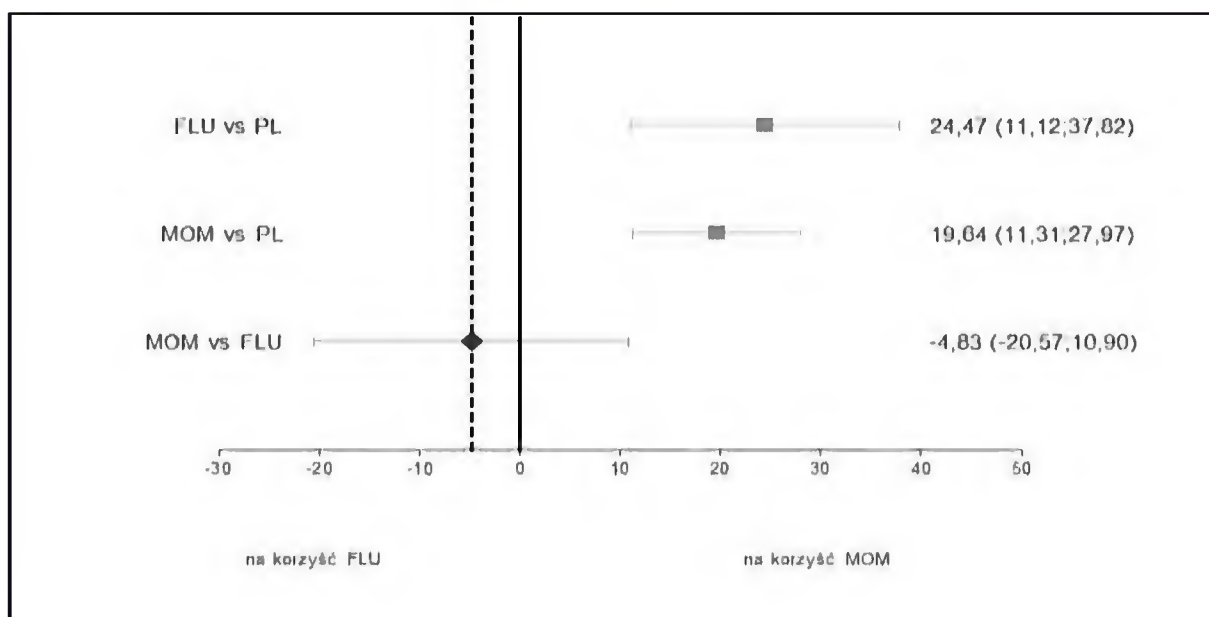
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	Zmiana PNIF, L5 mean, l/min	p	MD (95% CI)	Wynik metaanalizy MD (95% CI)	GRADE
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO							
MOM vs FLU (spray):							
Fixed effects MD =-4,83 (95% CI: -20,57; 10,90)							

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,3014 (df = 1); P =0,5830, test istotności p<0,0001; ** wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 1,2021 (df = 1); P =0,2729, test istotności p<0,0001; ^oszacowano na podstawie dostępnych danych

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 2. PNIF - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM a FLU w sprayu, w zakresie ocenianego punktu końcowego u osób dorosłych z polipami. Różnica średnich wynosi MD = -4,83 (95% CI: -20,57; 10,90).

7.2.3. Ocena węchu

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 47. Ocena węchu MOM vs FLU (spray) – Small 2005, Jankowski 2009

Badanie	Interwencja	N	Zmiana liczby punktów, L5 mean	p	MD (95% CI)^	Wynik metaanalizy MD (95% CI)	GRADE
MOM vs PL							
Small 2005	MOM	115	-0,37	0,001	-0,28 (-0,45; -0,11)	nd	wysoka
	PL	117	-0,09				

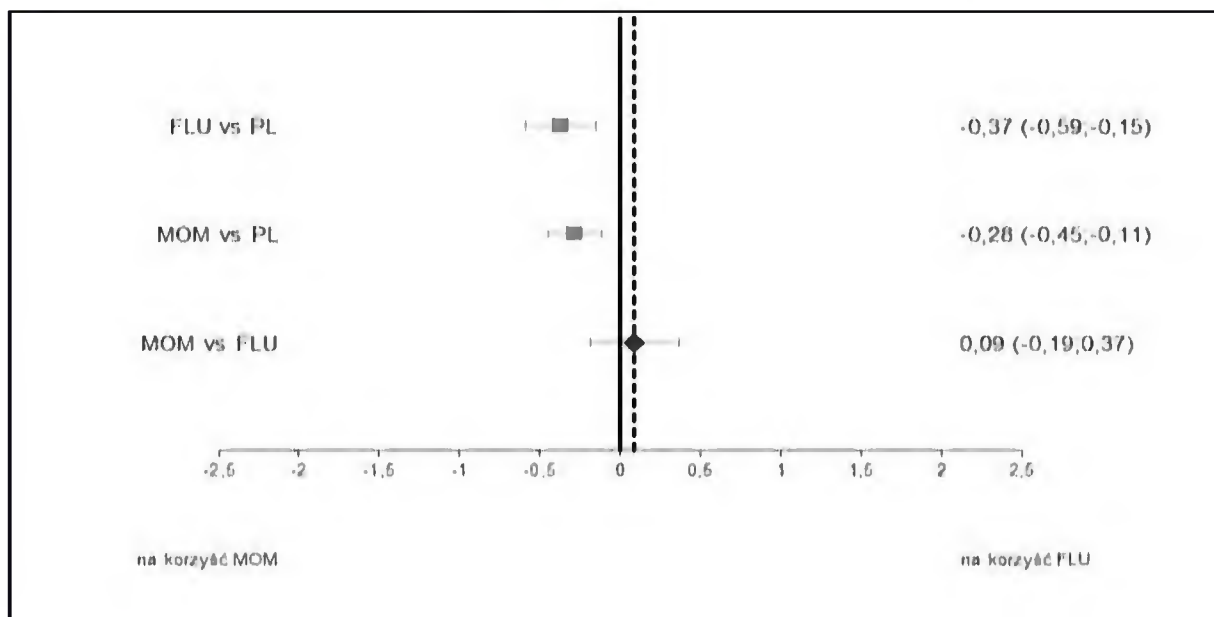
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoiniam mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	Zmiana liczby punktów, L5 mean	p	MD (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy MD (95% CI)	GRADE
FLU vs PL							
<i>Jankowski 2009</i>	FLU	161	bd	0,001	-0,37 (-0,59; -0,15)	nd	wysoka
	PL	81	bd				
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO							
MOM vs FLU (spray):							
Fixed effects MD = 0,09 (95% CI: -0,19; 0,37)							

[^]oszacowano na podstawie dostępnych danych

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 3. Ocena węchu - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami tj. MOM a FLU w sprayu, w zakresie ocenianego punktu końcowego u osób dorosłych z polipami. Różnica średnich wynosi MD = 0,09 (95% CI: -0,19; 0,37).

7.2.4. Ocena kataru

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 48. Ocena kataru MOM vs FLU (spray) – *Small 2005, Stjarne 2006 (2), Jankowski 2009*

Badanie	Interwencja	N	Zmiana liczby punktów, L5 mean	p	MD (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy MD (95% CI) [^]	GRADE
MOM vs PL							

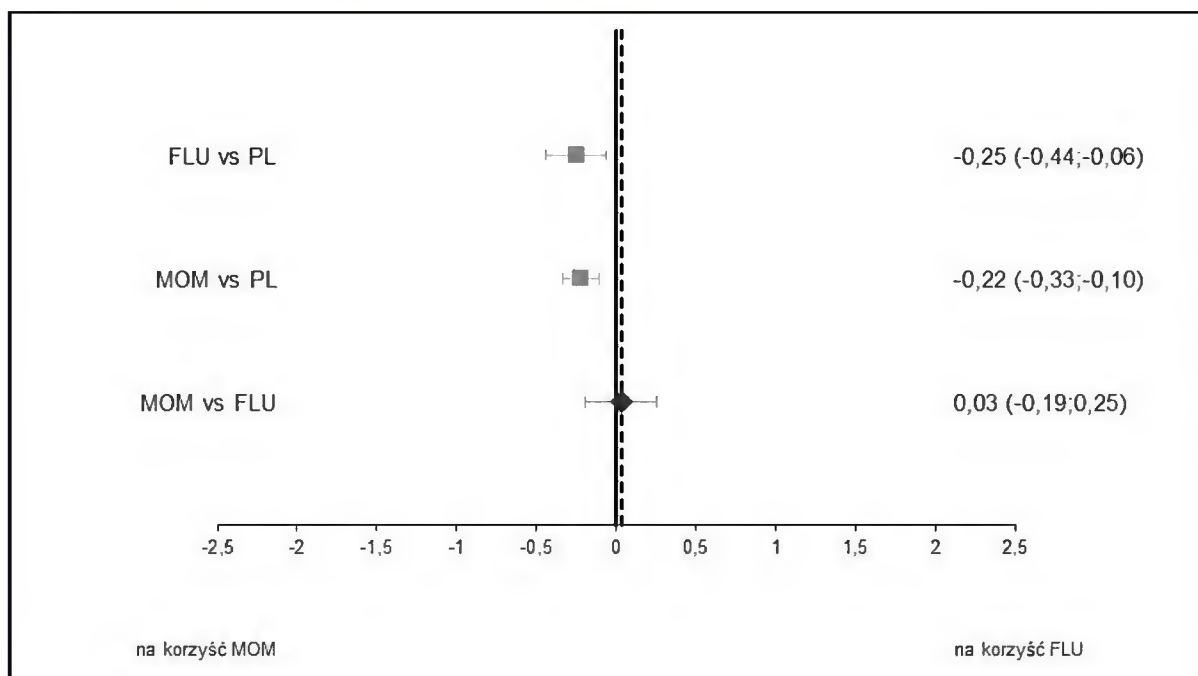
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	Zmiana liczby punktów, LS mean	p	MD (95% CI)^	Wynik metaanalizy MD (95% CI)^	GRADE
Small 2005	MOM	115	-0,29	0,001	-0,26 (-0,41; -0,11)	-0,22 (-0,33; -0,10)*	wysoka
	PL	117	-0,03				
Stjerne 2006 (1)	MOM	102	-0,28	0,05	-0,17 (-0,34; 0)		
	PL	106	-0,11				
FLU vs PL							
Jankowski 2009	FLU	161	bd	0,01	-0,25 (-0,44; -0,06)	nd	wysoka
	PL	81	bd				
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO							
MOM vs FLU (spray):							
Fixed effects MD = 0,03 (95% CI: -0,19; 0,25)							

**wyniki testu na heterogeniczność: Cohran Q = 0,5884 (df = 1); P=0,4430; test istotności P<0,0001; ^oszacowano na podstawie dostępnych danych

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 4. Ocena kataru - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM a FLU w sprayu, w zakresie ocenianego punktu końcowego u osób dorosłych z polipami. Różnica średnich wynosi MD = 0,03 (95% CI: -0,19; 0,25).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

7.3. Bezpieczeństwo

Ocenę profilu bezpieczeństwa na drodze porównania pośredniego MOM vs FLU w sprayu przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe w analizowanych okresach obserwacji (16 tyg. dla furoinianu mometazonu i 12 tyg. dla propionianu flutykazonu) i przedstawiono w tabeli poniżej. W związku z brakiem wyników dla w pełni zbieżnych okresów obserwacji dla MOM i FLU, autorzy niniejszego przeglądu podjęli decyzję o przeprowadzeniu obliczeń dla ww. punktów czasowych oceny bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Tabela 49. Parametry oceny bezpieczeństwa uwzględnione w ramach analizy pośredniej: MOM vs FLU (spray)

Parametr	Porównanie	Badania
Zdarzenia niepożądane ogółem	MOM 200 µg QD vs PL	<i>Stjarne 2006 (2)</i>
	FLU 200 µg BID vs PL	<i>Lund 1998</i>
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	MOM 200 µg QD vs PL	<i>Stjarne 2006 (2)</i>
	FLU 200 µg BID vs PL	<i>Lund 1998</i>
Utrata pacjentów z badania ogółem	MOM 200 µg QD vs PL	<i>Small 2005, Stjarne 2006 (2)</i>
	FLU 200 µg BID vs PL	<i>Lund 1998</i>
Utrata pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia	MOM 200 µg QD vs PL	<i>Small 2005, Stjarne 2006 (1), Stjarne 2006 (2)</i>
	FLU 200 µg BID vs PL	<i>Lund 1998</i>

7.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane ogółem: MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray) – *Stjarne 2006 (2), Lund 1998*

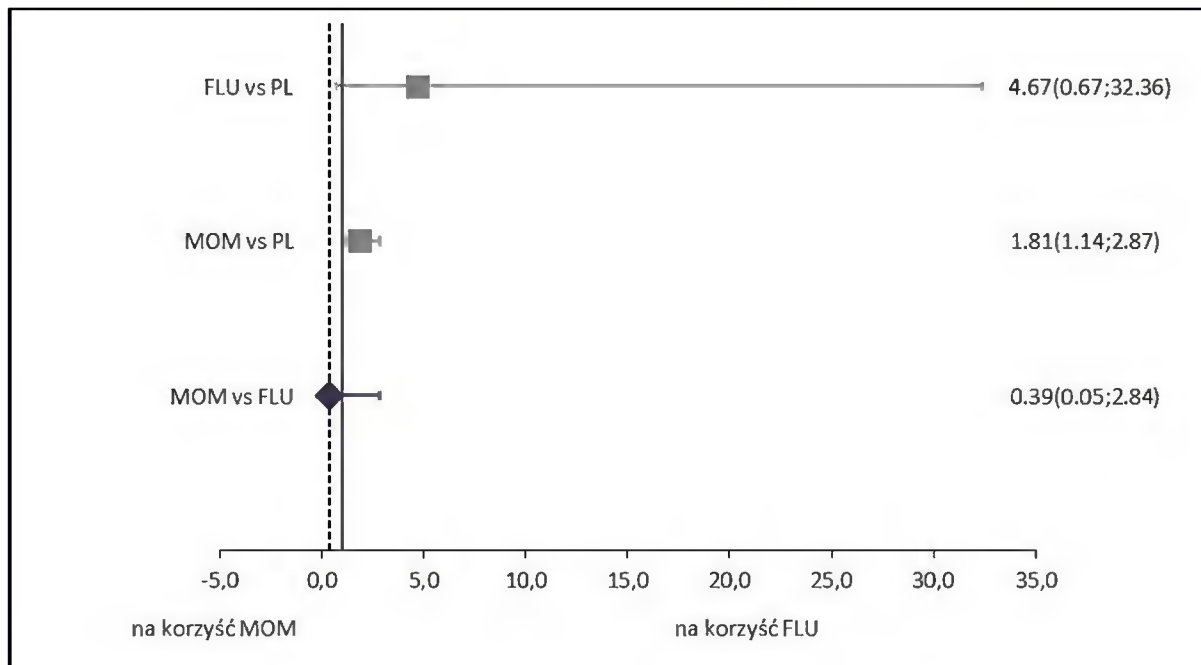
Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy OR (95% CI) [^]	GRADE
MOM vs PL						
<i>Stjarne 2006 (2)</i>	MOM	153	94 (61,4)	1,81 (1,14; 2,87)	nd	wysoka
	PL	143	67 (46,9)			
FLU vs PL						
<i>Lund 1998</i>	FLU	10	7 (70)	4,67 (0,67; 32,36)	nd	wysoka
	PL	9	3 (33,3)			
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO[^]						
MOM vs FLU (krople):						
Fixed effects OR = 0,39 (95% CI: 0,05; 2,84)						

[^]oszacowano na podstawie dostępnych danych

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 5. Zdarzenia niepożądane ogółem - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy objęta porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID w sprayu, w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem u osób dorosłych z polipami. Iloraz szans wynosi OR = 0,39 (95% CI: 0,05; 2,84).

7.3.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray) – Stjarne 2006 (2), Keith 2000

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy OR (95% CI) [^]	GRADE
MOM vs PL						
<i>Stjarne 2006 (2)</i>	MOM	153	29 (19,0)	1,53 (0,81; 2,87)	nd	wysoka
	PL	143	19 (13,3)			
FLU vs PL						
<i>Lund 1998</i>	FLU	10	0 (0)	0,12 (0,00, 6,14)	nd	wysoka
	PL	9	1 (11,1) [^]			
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO[^]						
MOM vs FLU (krople):						

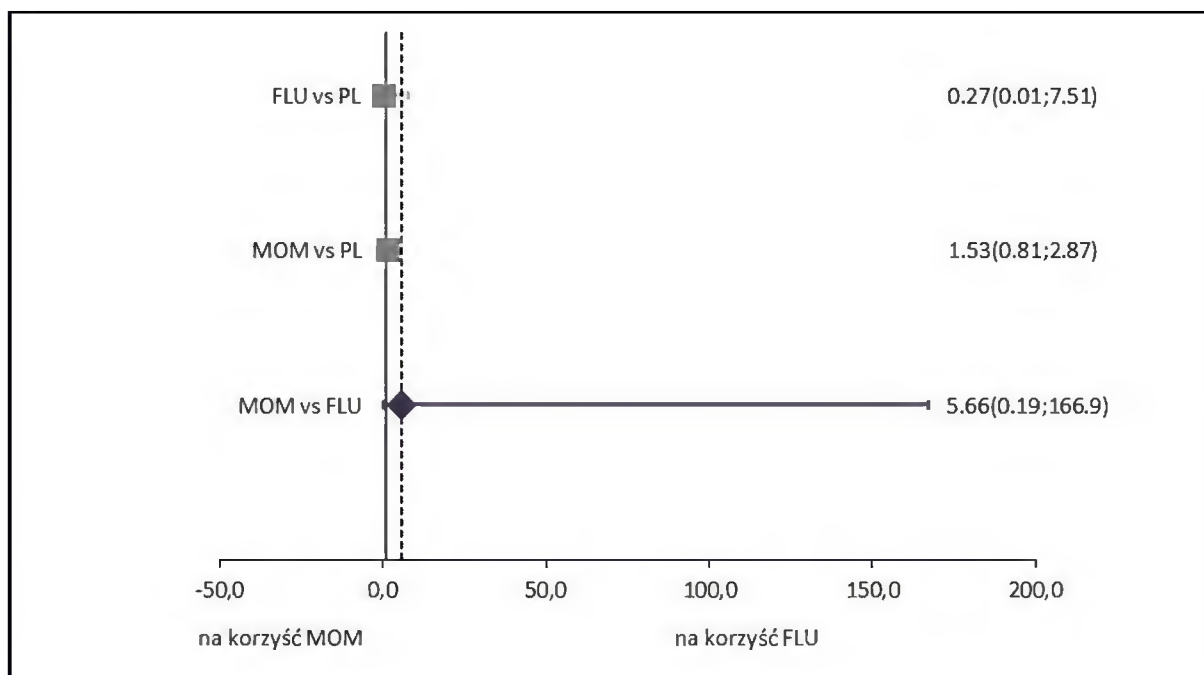
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI)^	GRADE
Fixed effects OR = 5,66 (95% CI: 0,19; 166,9)						

^oszacowano na podstawie dostępnych danych

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 6. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID w sprayu, w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, u osób dorosłych z polipami. Iloraz szans wynosi OR = 5,66 (95% CI: 0,19; 166,9).

7.3.1. Utrata pacjentów z badania ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 52. Utrata pacjentów z badania ogółem: MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray) – *Small 2005, Stjarne 2006 (2), Lund 1998*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI)^	GRADE
MOM vs PL						
<i>Small 2005</i>	MOM	115	14 (12,2)^	0,60 (0,29; 1,24)	0,41 (0,26; 0,66)**	wysoka
	PL	117	22 (18,8)^			

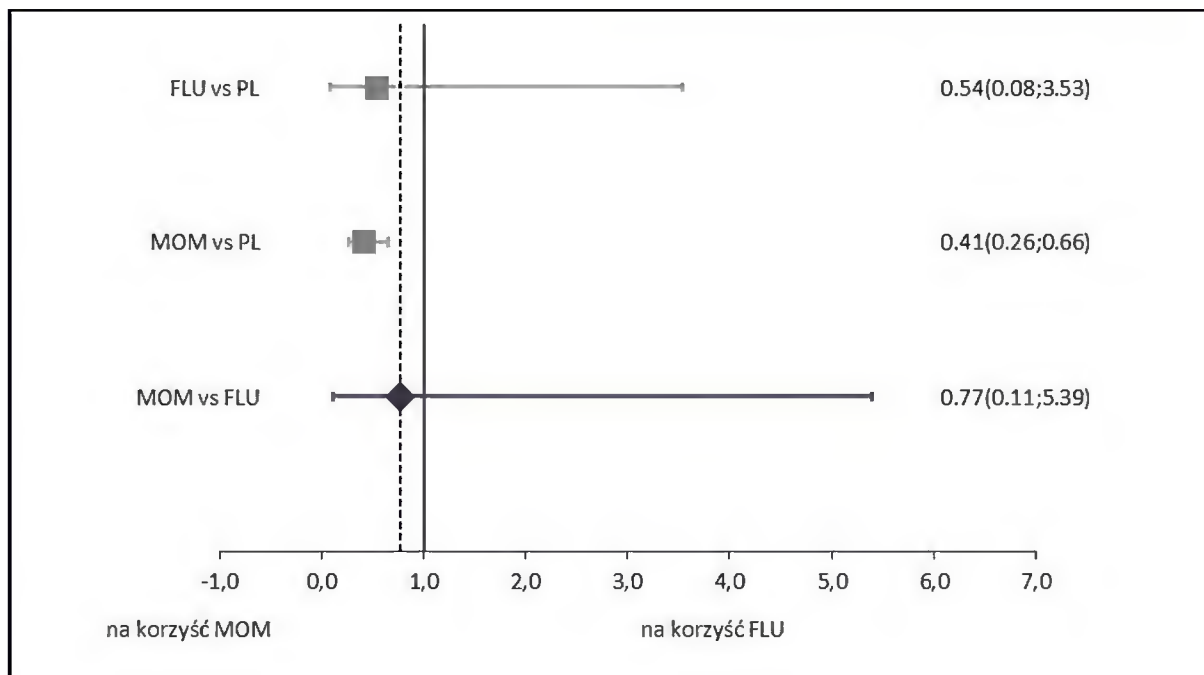
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI)^	GRADE
Stjarne 2006 (2)	MOM	153	19 (12,4)	0,33 (0,18; 0,59)		
	PL	145	44 (30,3)			
FLU vs PL						
Lund 1998	FLU	10	3 (30)^	0,54 (0,08; 3,53)	nd	wysoka
	PL	9	4 (44,4)^			
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO^						
MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray):						
Fixed effects OR = 0,77 (95% CI: 0,11; 5,39)						

*wyniki testu na heterogeniczność: Cohran Q = 1,6138 (df = 1); P = 0,2040, test istotności: P = 0,002; ^oszacowano na podstawie dostępnych danych; #obliczono metodą Mantela-Heanszela

Wyniki analizy pośredniej MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID w sprayu dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 7. Utrata pacjentów z badania ogółem - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID w sprayu, w zakresie utraty pacjentów z badania ogółem. Iloraz szans wynosi OR = 0,77 (95% CI: 0,11; 5,39).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

7.3.1. Utrata pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 53. Utrata pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia: MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray) – Small 2005, Stjarne 2006 (1), Stjarne 2006 (2), Lund 1998

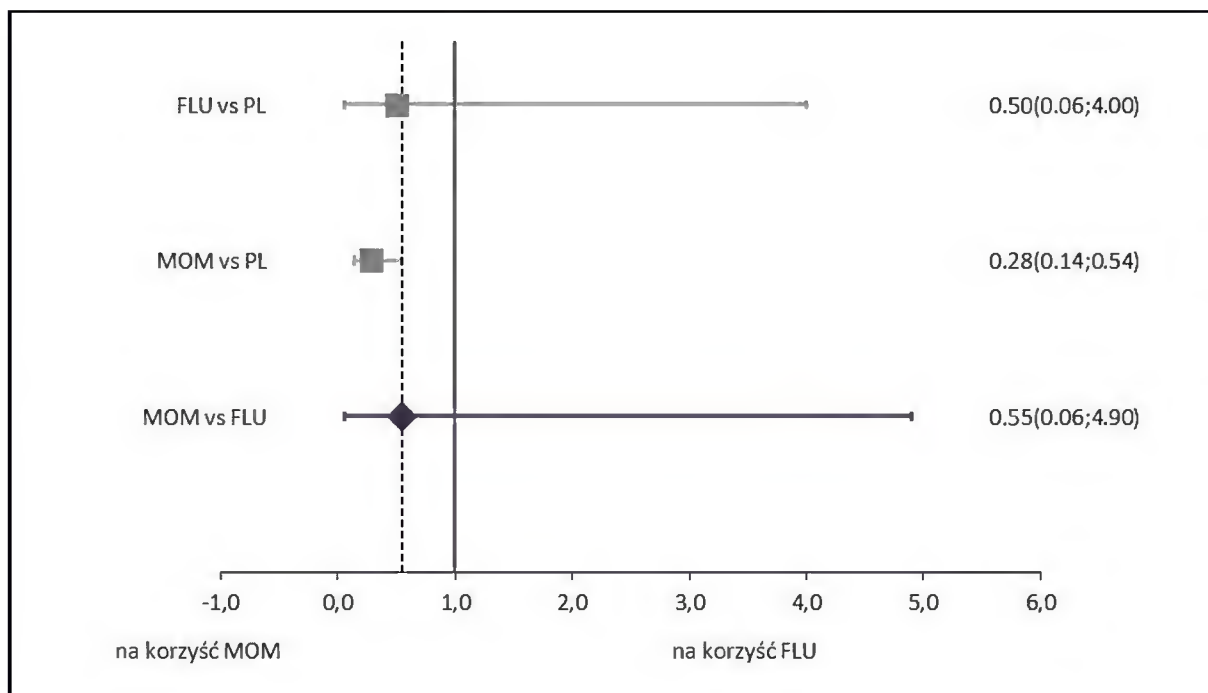
Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI)^	GRADE
MOM vs PL						
Small 2005	MOM	115	3 (2,6)^	0,50 (0,12; 2,03)		
	PL	117	6 (5,1)^			
Stjarne 2006 (1)	MOM	102	1 (1)	0,20 (0,02; 1,74)	0,28 (0,14; 0,54) **	wysoka
	PL	106	5 (4,7)			
Stjarne 2006 (2)	MOM	153	8 (5,2)	0,24 (0,11; 0,55)		
	PL	145	27 (18,6)			
FLU vs PL						
Lund 1998	FLU	10	2 (20)	0,50 (0,06; 4,00)	nd	wysoka
	PL	9	3 (33,3)^			
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO^						
MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray):						
Fixed effects OR = 0,55 (95% CI: 0,06; 4,90)						

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,8495 (df = 1); P = 0,6539, test istotności: P = 0,0002; ^oszacowano na podstawie dostępnych danych; #obliczono metodą metodą Mantela-Heanszela

Wyniki analizy pośredniej MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID w sprayu dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Rysunek 8. Utrata pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID w sprayu, w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia. Iloraz szans wynosi OR = 0,55 (95% CI: 0,06; 4,90).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

8. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PROPIONIANU FLUTYKAZONU W FORMIE KROPLI DO NOSA Z PLACEBO W POPULACJI PACJENTÓW DOROŚŁYCH Z POLIPAMI BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badań włączonych do przeglądu dla porównania FLU vs PL w kroplach (Ehnhage 2009 [25], Penttilä 2000 [26], Keith 2000 [27]).

Tabela 54. Charakterystyka badań Ehnhage 2009, Penttilä 2000, Keith 2000 - FLU vs PL (krople)

Badanie	Ehnhage 2009	Penttilä 2000	Keith 2000
Ocena w skali Jadad	3	4	5
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe, Szwecja	Wieloośrodkowe (12, w tym 3 w Danii, 1 w Finlandii i 8 w Szwecji)	Wieloośrodkowe (11 w Kanadzie i Finlandii)
typ badania	RCT	RCT	RCT
randomizacja	Tak, brak opisu randomizacji	Tak, opis randomizacji	Tak, randomizacja blokowa, numery generowane komputerowo
Metodyka			DB, w obu grupach pacjentów, FLU i PL podawano formie kropli, w identycznych nieprzezroczystych pojemnikach w foliowym opakowaniu.
zaślepienie	DB, brak opisu metody zaślepienia	DB, brak opisu metody zaślepienia	
hipoteza badawcza	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -ocena polipów; -przekrwienie i niedrożność nosa; -ocena objawów nosowych: wdech, katar; -PNIF; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -zdarzenia niepożądane; -poważne zdarzenia niepożądane (bez podziału na FLU i PL); -utrata pacjentów z leczenia; 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -ocena polipów; -przekrwienie i niedrożność nosa; -ocena objawów nosowych: wdech, katar; -PNIF; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -zdarzenia niepożądane; -poważne zdarzenia niepożądane; -utrata pacjentów z leczenia; 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -ocena polipów; -przekrwienie i niedrożność nosa; -ocena objawów nosowych: wdech, katar; -PNIF; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -zdarzenia niepożądane ogółem; -zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; -poważne zdarzenia niepożądane; -utrata pacjentów z leczenia;
Utrata z badania	+	+	+

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	<i>Ehnhage 2009</i>	<i>Penttilä 2000</i>	<i>Keith 2000</i>
Analiza ITT	zachowana	zachowana	zachowana
Źródła finansowania	<i>GlaxoSmithKline, Swedish Association of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, The Acta Otolaryngologica Foundation, Swedish Heart Lung Foundation, Swedish Asthma and Allergy Association, Swedish Medical Research Council</i>	<i>Glaxo Wellcome, UK</i>	<i>Glaxo Wellcome, UK</i>
Publikacje do badania	<i>Ehnhage 2009 [25]</i>	<i>Penttilä 2000 [26]</i>	<i>Keith 2000 [27]</i>
Komentarz	-	-	-

8.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań *Ehnhage 2009*, *Penttilä 2000* oraz *Keith 2000*.

Tabela 55. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań: *Ehnhage 2009, Penttilä 2000, Keith 2000*

Badanie	<i>Ehnhage 2009</i>	<i>Penttilä 2000</i>	<i>Keith 2000</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 r.ż.; • Diagnoza obustronnych polipów nosa; <ul style="list-style-type: none"> • Astma w historii choroby; • Zdolność do codziennego rejestrowania nasilenia objawów w dzienniku; • Zdolność do zachowania <i>compliance</i> dotyczącego właściwego dawkowania leku. 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥16 r.ż.; • Diagnoza obustronnych polipów nosa w postaci łagodnej (małe polipy nie sięgające poza górną krawędź małżowiny nosowej dolnej, powodując tylko niewielką niedrożność) lub umiarkowanej (średnie polipy pomiędzy górną i dolną krawędź dolnej małżowiny powodując kłopotliwe niedrożność). 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥16 r.ż.; • Diagnoza obustronnych polipów nosa w postaci łagodnej lub umiarkowanej; • Zdolność do stosowania się ustalonego protokołu badania; • Zdolność do samodzielnego prowadzenia dziennika.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego; • Polipektomia w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • Obecność chorób i/lub konieczność stosowania leków, które mogą mieć potencjalny wpływ na przebieg badania; • Specyficzna reakcja na kortykosteroidy; • Stosowanie niezalecanych leków w ciągu okresu wymywania (wash-out); • Udział w innym badaniu klinicznym, w ciągu ostatnich 30 dni; • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące odpowiednich metod anty-antykoncepcji; • Personel badawczy lub pacjenci związani z personelem badawczym. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka postać polipów (duże polipy sięgające poniżej dolnej krawędź małżowiny nosowej dolnej, co powoduje całkowitą niedrożność); <ul style="list-style-type: none"> • Ropne zakażenie nosa; • Kontynuacja donosowego leczenia steroidami lub kromoglikanem sodowym podczas 2-tygodniowego okresu run-in; • Leczenie wziewne kortykosteroidami wziewnymi lub steroidami doustnymi w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • Leczenie astemizolem w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą w ramach badania lub podawanie innych leków przeciwhistaminowych w ciągu 48 h przed pierwszą wizytą; • Operacja usunięcia polipów nosa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania sterydów; • Alergiczny nieżyt nosa lub inna choroba mogąca wpływać na wyniki badania; 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka postać polipów z powazną niedrożnością nosa; • Leczenie operacyjne polipów nosa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • Mukowiscydoza, ropne infekcje nosa, alergiczny nieżyt nosa, lub inne choroby, które mogłyby wpływać na wyniki badania; • Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania sterydów; • Leczenie wziewne kortykosteroidami wziewnymi lub steroidami doustnymi w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • Kontynuacja donosowego leczenia steroidami lub kromoglikanem sodowym podczas okresu wizyt przesiewowych; • Leczenie astemizolem w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą w ramach badania lub podawanie innych leków przeciwhistaminowych w ciągu 48 h przed pierwszą wizytą;

Badanie	Einhage 2009	Penttilä 2000	Keith 2000
	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące odpowiednich metod anty-antykoncepcji. 	<ul style="list-style-type: none"> • Podawnie ocenianych w badaniu leków w ciągu miesiąca poprzedzającego rozpoczęcie próby klinicznej; • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące odpowiednich metod anty-antykoncepcji. 	

Szczegółową charakterystykę wyjąciową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań: Ehnhage 2009, Penttilä 2000, Keith 2000

Cecha populacji	Ehnhage 2009			Penttilä 2000			Keith 2000		
	FLU 400 µg BID	PL	FLU 400 µg QD	FLU 400 µg BID	PL	FLU 400 µg QD	FLU 400 µg BID	PL	FLU 400 µg QD
Liczebność, N	40	42	48	47	47	52	47	47	52
Wiek, średnia w latach (zakres)	51 (19 - 73)	52 (24-78)	49 (22-83)	53 (27-75)	50 (26-79)	49 (29-80)	49 (26-79)	47 (25-75)	47 (25-75)
Płeć męska, n (%)	21 (52,5)	28 (66,7)	36 (75,0)*	38 (80,9)*	33 (70,2)*	38 (73)	33 (70,2)*	35 (67)	35 (67)
Średnia waga, kg (zakres)	bd	bd	79,6 (55-104)	77,2 (56-112)	80,3 (58-116)	81,8 (52-133,2)	80,3 (58-116)	80,8 (54-159,6)	80,8 (54-159,6)
Palący, n (%)	3 (7,5)	3 (7,3)	bd	bd	bd	11 (21)	11 (23)	12 (23)	12 (23)
Astma (obecnie lub w przeszłości, n (%))	40 (100)	42 (100)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ocena polipów, średnia liczba punktów (zakres)	2,3 (1,0-3,0)	2,2 (1,0-3,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<2 lat	4 (8)	10 (21)	8 (17)	4 (8)	5 (10)	4 (8)	8 (17)	4 (8)	5 (10)
2-5 lat	9 (19)	8 (17)	7 (15)	8 (15)	8 (15)	8 (15)	7 (15)	8 (15)	10 (19)
5-10 lat	10 (21)	6 (13)	5 (11)	6 (13)	13 (25)	13 (25)	5 (11)	13 (25)	14 (27)
>10 lat	25 (52)	23 (49)	27 (57)	23 (49)	27 (57)	27 (52)	27 (57)	27 (52)	23 (44)
Wcześniejsza polipektomia, n (%)	bd	bd	35 (73)	30 (64)	37 (79)	38 (73)	37 (79)	34 (65)	34 (65)
Więcej niż 2 operacje, n (%)	8 (20,5)	6 (14,6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Przekrwienie/niedrożność nosa, średnia liczba punktów (zakres)	1,9 (0,0-3,0)	1,8 (0,0-3,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nosometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Cecha populacji	Ehnhage 2009		Penttilä 2000		Keith 2000	
	FLU 400 µg BID	PL	FLU 400 µg QD	FLU 400 µg BID	PL	FLU 400 µg QD
Utrata wężu, średnia liczba punktów (zakres)	2,2 (0,0-3,0)	2,3 (0,0-3,0)		bd		bd
Katar, średnia liczba punktów (zakres)	1,1 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-3,0)		bd		bd

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

8.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach.

Tabela 57. Charakterystyka interwencji w analizowanych badaniach: *Ehnhage 2009*, *Penttilä 2000*, *Keith 2000*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	Leczenie dodatkowe
<i>Ehnhage 2009</i>	FLU 400 µg BID	400 µg flutykazonu dwa razy dziennie (łączna dawka 800 µg)	Krople do nosa	10 tygodni	bd
	PL	400 µg placebo dwa razy dziennie (łączna dawka 800 µg)			
<i>Penttilä 2000</i>	FLU 400 µg QD	400 µg rano + placebo wieczorem	Krople do nosa	12 tygodni	W celu łagodzenia dokuczliwych objawów stosowano doustną loratadynę w max. dawce 10 mg/dobę
	FLU 400 µg BID	400 µg flutykazonu dwa razy dziennie: rano i wieczorem (łączna dawka 800 µg)			
	PL	400 µg placebo ranem i wieczorem			
<i>Keith 2000</i>	FLU 400 µg QD	400 µg flutykazonu rano	Krople do nosa	12 tygodni	W celu łagodzenia dokuczliwych objawów stosowano doustną loratadynę w max. dawce 10 mg/dobę
	PL	400 µg placebo rano			

bd-brak danych

8.1.3. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie *Lund 1998* jest wysoce wiarygodnym źródłem informacji w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (otrzymało 5 punktów na 5 możliwych – przeprowadzona i opisana randomizacja, przeprowadzone i opisane zaślepienie, dostępna informacja o utracie pacjentów z badania). Badanie *Penttilä 2000* zostało ocenione również jako wysoce wiarygodne źródło informacji (otrzymało 4 punkty na 5 możliwych – brak opisu randomizacji). Trzecie analizowane badanie: *Keith 2000* jest umiarkowanie wiarygodnym źródłem informacji, jego ocena w skali Jadad wynosi 3 na 5 punktów (brak opisu randomizacji i zaślepienia).

Próby kliniczne *Penttilä 2000* i *Keith 2000* są wieloośrodkowymi badaniami klinicznymi z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem. Badanie *Ehnhage 2009* jest badaniem jednoośrodkowym prowadzonym w Szwecji. Należy podkreślić, że włączone badania metodologicznie są jednorodne pod względem przeprowadzenia procedury randomizacji oraz zaślepienia.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu *Ehnhage 2009* pod uwagę brano wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, a więc populację zgodną z regułą ITT. W przypadku badania *Penttilä 2000* oraz *Keith 2000* analizowano wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Analizowany okres leczenia we wszystkich badaniach był zbliżony i wynosił odpowiednio: w przypadku badania *Ehnhage 2009* 10 tygodni, natomiast w przypadku badań *Penttilä 2000* i *Keith 2000* po 12 tygodni.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Podsumowując, pomiędzy porównywanymi badaniami zidentyfikowano pewne różnice w zakresie metodologii, jednakże nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej, która utrudniałaby proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Badania uznano za wystarczająco jednorodne do przeprowadzenia metaanalizy.

8.1.4. Heterogeniczność kliniczna

Zarówno kryteria włączenia, jak i wykluczenia w przypadku badań *Ehnhage 2009*, *Penttilä 2000* i *Keith 2000* były bardzo precyzyjnie określone i zbliżone do siebie, co zapewne wpłynęło na brak istotnych różnic w cechach klinicznych i charakterystyce wyjściowej pomiędzy pacjentami uczestniczącymi we włączonych badaniach. Do badań włączano pacjentów dorosłych (powyżej 16 lub 18 r.ż.), z diagnozą obustronnych polipów, natomiast kryteria wykluczenia z badania odnosiły się głównie do bardzo zaawansowanych polipów, polipektomii przeprowadzonej w krótkim okresie przed włączeniem do badania oraz do kobiet w ciąży lub potencjalnie mogących być w ciąży. Jednym z kryteriów włączenia do badania *Ehnhage 2009* była astma. Autorzy prób klinicznych *Penttilä 2000* i *Keith 2000* nie zamieścili informacji, u jakiej części pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu chorobą współistniejącą była astma. W związku z tym, iż polipy nosa często towarzyszą innym chorobom dolnych dróg oddechowych, w tym astmie, należy stwierdzić brak istotnych różnic pomiędzy populacjami pacjentów w uwzględnionych badaniach.

Średnia wieku we wszystkich badaniach wahała się w okolicach 50 lat, nieco większy odsetek pacjentów w grupach stanowili mężczyźni, lecz wszystkie trzy badania były zrównoważone pod względem płci.

Większość pacjentów włączonych do badań *Penttilä 2000* i *Keith 2000* stanowiły osoby cierpiące na polipy od ponad 10 lat. Autorzy podali także informację, że większość z włączonych do wymienionych dwóch badań pacjentów przechodziła już kiedyś polipektomię. W przypadku badania *Ehnhage 2009* nie podano takich informacji.

Próby kliniczne *Ehnhage 2009*, *Penttilä 2000* i *Keith 2000* różniły się pomiędzy sobą sposobem dawkowania FLU, w przypadku badania *Ehnhage 2009* lek podawano w schemacie: 400 µg BID, w badaniu *Penttilä 2000* stosowano 400 µg FLU BID, a także 400 µg FLU QD. W badaniu *Keith 2000* stosowano 400 µg FLU QD.

Liczba pacjentów uczestniczących w analizowanych badaniach nie różniła się znacząco pomiędzy nimi i wahała się w granicach 40-52 pacjentów przypadających na grupę terapeutyczną.

Na podstawie powyższej analizy trzech badań, w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania FLU w porównaniu z PL, nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

8.1.5. Skuteczność kliniczna

W badaniach *Ehnhage 2009*, *Penttilä 2000*, *Keith 2000* oceniano skuteczność kliniczną flutykazonu w porównaniu z placebo u pacjentów z polipami, w oparciu o punkty końcowe zestawione w tabeli poniżej.

Tabela 58. Charakterystyka punktów końcowych FLU vs PL – *Ehnhage 2009*, *Penttilä 2000*, *Keith 2000*

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Ocena polipów		
<i>Ehnhage 2009</i>	Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy w 4-stopniowej skali 0-3 (0 – brak polipów; 1 - polipy w środkowej części nie sięgające poniżej dolnego brzegu małżowiny środkowej; 2 = polipy sięgające poniżej dolnego brzegu małżowiny środkowej, ale nie niżej niż granica małżowiny nosowej dolnej; 3 = polipy sięgają poniżej dolnego	Brak wyników

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametin (furanian mametazanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
<i>Penttilä 2000</i>	<p>brzegu małżowiny nosowej dolnej i/lub przyśrodkowej małżowiny środkowej)</p> <p>Ocena poprawy w zakresie wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy. Polipy oceniane były w w skali 0-3 (0-brak polipów; 1-łagodna postać, ograniczona do przewodu nosowego środkowego, nie osiagająca górnego brzegu małżowiny dolnej, powodująca małą niedrożność; 2-umiarkowana postać polipów, polipy o średnim rozmiarze, których dolny brzeg zawarty jest między górnym a dolnym brzegiem małżowiny nosowej dolnej, powodujące kłopotliwą niedrożność; 3-ciężka postać polipów, duże polipy sięgające poniżej dolnego brzegu małżowiny nosowej dolnej powodujące całkowitą lub prawie całkowitą niedrożność).</p>	<p>Odsetek pacjentów, u których zanotowano poprawę po 4, 8 i 12 tyg</p>
<i>Keith 2000</i>	<p>Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w ocenie polipów przeprowadzana przez badaczy. Polipy oceniane były w w skali 0-3: 0-brak polipów; 1-łagodna postać, małe polipy, sięgające górnego brzegu małżowiny dolnej, powodująca małą niedrożność; 2-umiarkowana postać polipów polipy o średnim rozmiarze, których dolny brzeg zawarty jest między górnym a dolnym brzegiem małżowiny nosowej dolnej, powodujące kłopotliwą niedrożność; 3-ciężka postać polipów duże polipy sięgające poniżej dolnego brzegu małżowiny nosowej dolnej powodujące całkowitą lub prawie całkowitą niedrożność).</p>	<p>Odsetek pacjentów, u których zanotowano poprawę po 4, 8 i 12 tyg. dane o braku istotności statystycznej</p>
Przezwroćenie i niedroćność nosa		
<i>Ehnhage 2009</i>	<p>Ocena niedroćności nosa wg skali (0-3): 0 = brak objawów; 1 = łagodne objawy/akceptowalne; 2 = umiarkowane objawy/nadal akceptowalne; 3 = ciężkie objawy/wpływające na dzienną aktywność.</p>	<p>Mediana i zakres zmiany po 8 tyg względem wartości wyjściowej</p>
<i>Penttilä 2000</i>	<p>Zmiana oceny niedroćności nosa względem wartości wyjściowej. Pacjenci stosowali 4-stopniową skalę (0-3): 0- oddychanie przez nos swobodne i łatwe; 1- Niewielkie trudności w oddychaniu przez nos; 2 - Średnie trudności w oddychaniu przez nos; 3- Oddychanie przez nos jest bardzo trudne/nieemożliwe</p>	<p>Odsetek pacjentów, u których zanotowano poprawę po 4, 8 i 12 tyg.</p>
<i>Keith 2000</i>	<p>Zmiana oceny niedroćności nosa względem wartości wyjściowej oraz odsetek pacjentów, u których zanotowano poprawę.. Pacjenci stosowali 4-stopniową skalę (0-3): 0 = brak; 1 – łagodna; 2= umiarkowana; 3= ciężka.</p>	<p>Mediana i zakres zmiany po 4, 8 i 12 tyg. Odsetek pacjentów, u których zanotowano poprawę po 4, 8 i 12 tyg., wartość p</p>
Objawy nasowe: węch		
<i>Ehnhage 2009</i>	<p>Ocena odczuwania zapachu wg skali (0-3): 0 = prawidłowe; 1 = łagodne pogorszenie odczuwania zapachu; 2 = umiarkowane pogorszenie odczuwania zapachu; 3 = brak zdolności do odczuwania zapachu</p>	<p>Mediana i zakres zmiany po 8 tyg względem wartości wyjściowej, wartość p</p>
<i>Penttilä 2000</i>	<p>Ocena odczuwania zapachu wg skali (0-3): 0 = prawidłowe; 1 = łagodne pogorszenie odczuwania zapachu; 2 = umiarkowane pogorszenie odczuwania zapachu; 3 = brak zdolności do odczuwania zapachu</p>	<p>Procentowy udział czasu podczas którego liczba punktów wynosiła < 2 (w podziale na dzień i noc)</p>

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
<i>Keith 2000</i>	Ocena odczuwania zapachu wg skali (0-3): 0 = prawidłowe; 1 = łagodne pogorszenie odczuwania zapachu; 2 = umiarkowane pogorszenie odczuwania zapachu; 3 = brak zdolności do odczuwania zapachu	Procentowy udział czasu podczas którego liczba punktów wynosiła < 2 (w podziale na dzień i noc)
Objawy nosowe: katar		
<i>Ehnhage 2009</i>	Ocena objawów wg skali: 0 = brak objawów; 1 = łagodne objawy/akceptowalne; 2 = umiarkowane objawy/nadal akceptowalne; 3 = ciężkie objawy/wpływające na dzienną aktywność	Mediana i zakres zmiany po 8 tyg względem wartości wyjściowej, wartość p
<i>Penttilä 2000</i>	Ocena złagodzenia objawów wg skali: 0 = brak objawów do 3 = ciężka postać objawów	Odsetek pacjentów, u których zanotowano poprawę po 4, 8 i 12 tyg.
<i>Keith 2000</i>	Ocena złagodzenia objawów wg skali: 0 = brak objawów; 1 = łagodny, objawy obecne ale niekłopotliwe; 2 = umiarkowany, częste, kłopotliwe objawy, ale nie wpływające niekorzystnie na codzienną aktywność oraz sen; 3 = ciężki, objawy kłopotliwe, wpływające niekorzystnie na aktywność w ciągu dnia i/lub sen	Procentowy udział czasu podczas którego liczba punktów wynosiła < 2 (w podziale na dzień i noc)
PNIF		
<i>Ehnhage 2009</i>	Zmiana wartości PNIF względem wartości wyjściowej po 8 miesiącach	Mediana i zakres zmian pomiędzy, wartość p
<i>Penttilä 2000</i>	Zmiana wartości PNIF (mierzona przy użyciu Youlten PNIF Meter) względem wartości wyjściowej po 12 tygodniach miesiącach	Średnia; wartość p
<i>Keith 2000</i>	Zmiana wartości PNIF względem wartości wyjściowej po 4, 8 i 12 tygodniach miesiącach	Średnia; wartość p

9. MOM VS FLU (W FORMIE KROPLI) W POPULACJI PACJENTÓW Z POLIPAMI NOSA- WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

9.1. Wstęp

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań DBRCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu w formie kropli w populacji dorosłych pacjentów z polipami. W związku z powyższym porównanie pośrednie MOM vs FLU w postaci kropli zostanie przeprowadzone w oparciu o wyniki badań ze wspólną grupą referencyjną placebo, tj. MOM z PL oraz FLU w kroplach z PL.

Charakterystykę badań, pacjentów oraz interwencji z prób klinicznych dla porównania MOM vs PL przedstawiono w rozdziale 5, natomiast dla porównania FLU vs PL w rozdziale 8.

9.2. Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej zestawiono zbieżne punkty końcowe dla badań oceniających MOM vs PL oraz FLU vs PL łącznie z charakterystyką przedstawiającą sposób raportowania wyników przez autorów badań: *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)*, *Stjarne 2006 (2)*, oraz *NCT01386125* (dla MOM vs PL) oraz *Ehnhage 2009*, *Penttila 2000* oraz *Keith 2000* (dla FLU w kroplach vs PL).

Tabela 59. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: MOM vs FLU w kroplach w populacji dorosłych z polipami

Punkt końcowy	MOM vs PL				FLU vs PL		
	<i>Small 2005</i>	<i>Stjarne 2006 (1)</i>	<i>Stjarne 2006 (2)</i>	<i>NCT01386125</i>	<i>Ehnhage 2009</i>	<i>Penttila 2000</i>	<i>Keith 2000</i>
Ocena polipów	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	%; wartość p	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	Brak wyników	%	%
Niedrożność nosa	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	%; wartość p	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	%	%
PNIF	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	Średnia; p	Nie oceniano	Nieadekwatny sposób raportowania danych^^	Średnia; p	Średnia; p
Katar	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	Nieadekwatny sposób raportowania danych**	%	Nie oceniano	Nieadekwatny sposób raportowania danych^^	%	Nieadekwatny sposób raportowania danych***

^wartości przedstawione jako odsetki pacjentów; ^^wartości przedstawione jako mediana; ^^^wynik nieistotny statystycznie, brak wartości p; *dla tego punktu analizowano dane z okresu 2 miesięcy leczenia; #przedstawiano łączną ocenę dla objawów nosowych; **wartości przedstawione jako LS mean; ***wartości przedstawione jako % czasu, podczas którego liczba punktów wynosiła <2

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

9.2.1. Ocena polipów

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanych okresach obserwacji (16 tyg. dla furoinianu mometazonu i 12 tyg. dla propionianu flutykazonu). W związku z brakiem wyników dla w pełni zbieżnych okresów obserwacji dla MOM i FLU, autorzy niniejszego przeglądu podjęli decyzję o przeprowadzeniu obliczeń dla ww. punktów czasowych oceny efektywności leczenia.

Tabela 60. Ocena polipów MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – Stjarne 2006 (2), Penttilä 2000, Keith 2000

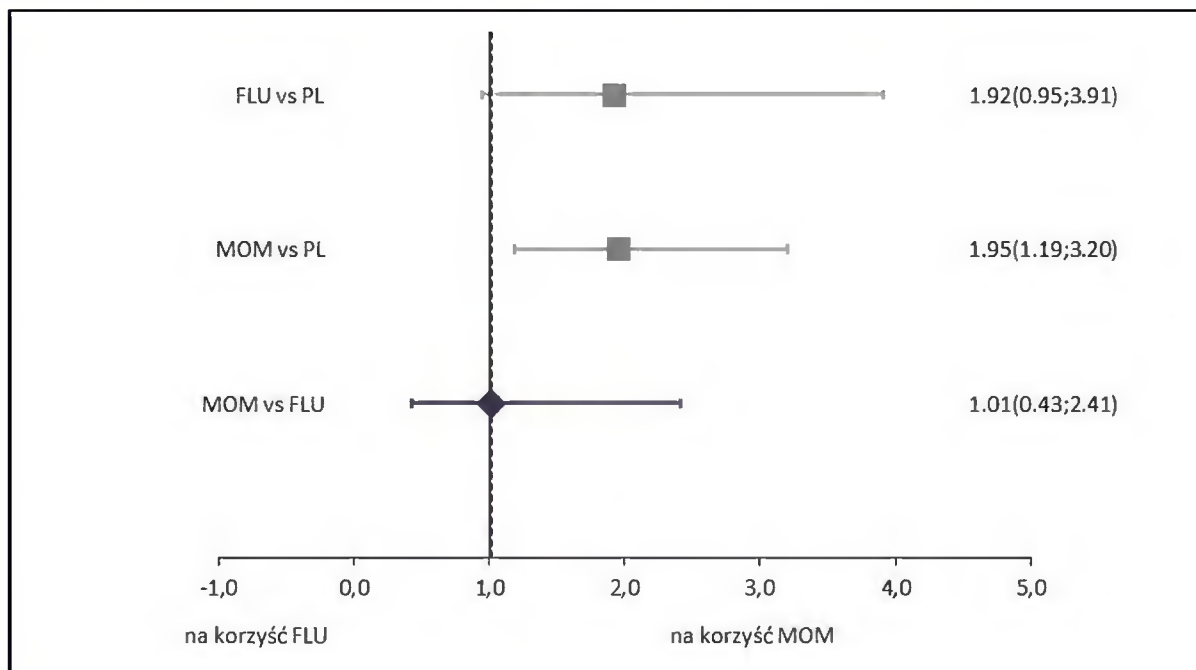
Badanie	Interwencja	N	Pacjenci z poprawą, n (%)	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI)^	GRADE
MOM vs PL						
<i>Stjarne 2006 (2)</i>	MOM	152	63^ (41,4)	1,95 (1,19; 3,20)	nd	wysoka
	PL	139	37^ (26,6)			
FLU vs PL						
<i>Penttilä 2000</i>	FLU	48	12^ (24)	1,90 (0,68; 5,36)	1,92 (0,95; 3,91)**	wysoka
	PL	47	7^ (15)			
<i>Keith 2000</i>	FLU	51	14 (27,4)^	1,94 (0,73; 5,15)		
	PL	49	8 (16,3)^			
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO^						
MOM vs FLU (krople):						
Fixed effects OR = 1,01 (95% CI: 0,43; 2,41)						

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,0006 (df = 1); P = 0,9803, test istotności: P = 0,0711; ^oszacowano na podstawie dostępnych danych; #meta-analiza obliczona metodą Mantela-Heanszela

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Rysunek 9. Ocena polipów - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM a FLU w kroplach, w zakresie oceny polipów u osób dorosłych z polipami. Iloraz szans wynosi OR = 1,01 (95% CI: 0,43; 2,41).

9.2.2. Niedrożność nosa

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanych okresach obserwacji (16 tyg. dla furoinianu mometazonu i 12 tyg. dla propionianu flutykazonu). W związku z brakiem wyników dla w pełni zbieżnych okresów obserwacji dla MOM i FLU, autorzy niniejszego przeglądu podjęli decyzję o przeprowadzeniu obliczeń dla ww. punktów czasowych oceny efektywności leczenia.

Tabela 61. Niedrożność nosa MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – Stjarne 2006 (2), Penttila 2000, Keith 2000

Badanie	Interwencja	N	Pacjenci z poprawą, n (%)	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI)^	GRADE
MOM vs PL						
<i>Stjarne 2006 (2)</i>	MOM	152	113^ (74,3)	3,30 (2,01; 5,40)	nd	wysoka
	PL	139	65^ (46,8)			
FLU vs PL						
<i>Penttila 2000</i>	FLU	48	25^ (52)	3,56 (1,47; 8,59)	3,87 (2,09; 7,19) **	wysoka
	PL	47	11^ (23)			
<i>Keith 2000</i>	FLU	51	28 (54,9)^	4,21 (1,76; 10,02)		
	PL	49	11 (22,4)^			

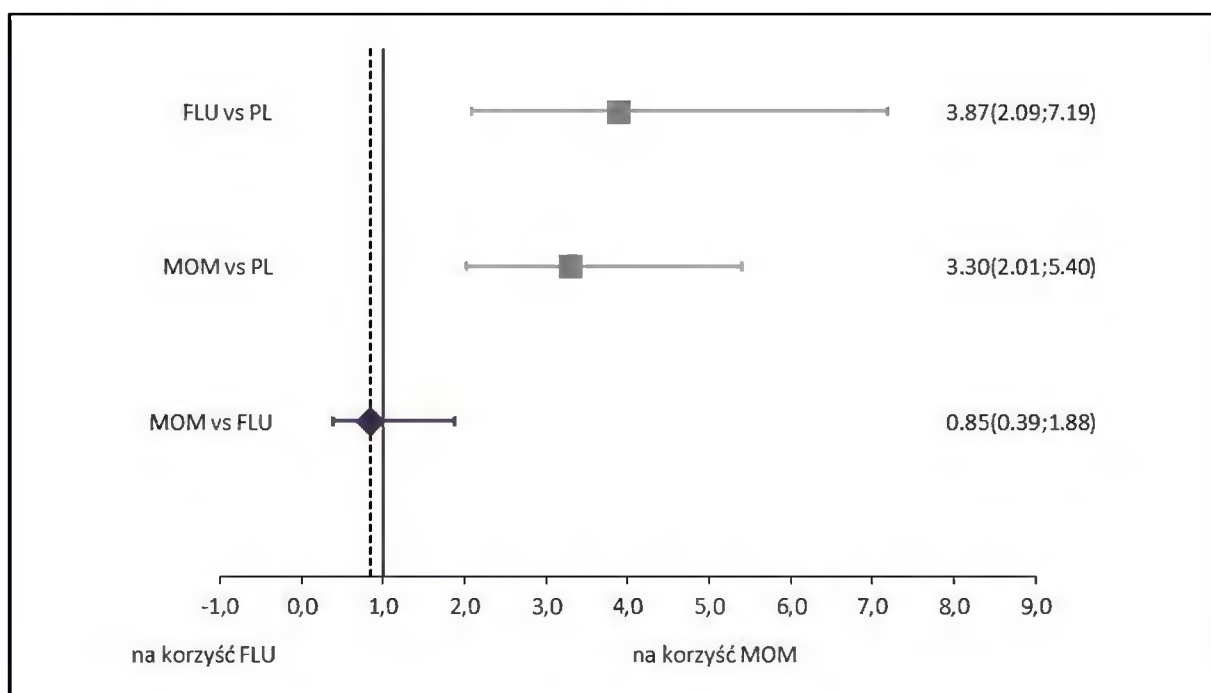
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametinu (furanian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	Pacjenci z poprawą, n (%)	OR (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy OR (95% CI) [^]	GRADE
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO[^]						
MOM vs FLU (krople):						
Fixed effects OR = 0,85 (95% CI: 0,39; 1,88)						

*wyniki testu na heterogeniczność: Cohran Q = 0,0703 (df = 1); P = 0,7909, test istotności: P < 0,0001; [^]oszacowano na podstawie dostępnych danych; #meta-analiza obliczona metodą Mantela-Heanszela

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 10. Niedrożność nosa - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy objęta porównywanymi interwencjami tj. MOM a FLU w kroplach, w zakresie niedrożności nosa u osób dorosłych z polipami. Iloraz szans wynosi OR = 0,85 (95% CI: 0,39; 1,88).

9.2.3. PNIF

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji (12 tyg. dla porównań: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD oraz MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID).

Tabela 62. PNIF: MOM vs FLU (krople) – Small 2005, Stjarne 2006 (1), Penttila 2000, Keith 2000

Badanie	Interwencja	N	Zmiana PNIF, L5 mean, l/min	MD (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy MD (95% CI) [^]	GRADE
MOM 200 µg QD vs PL						
Small 2005	MOM	115	36,3			Wysoka

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

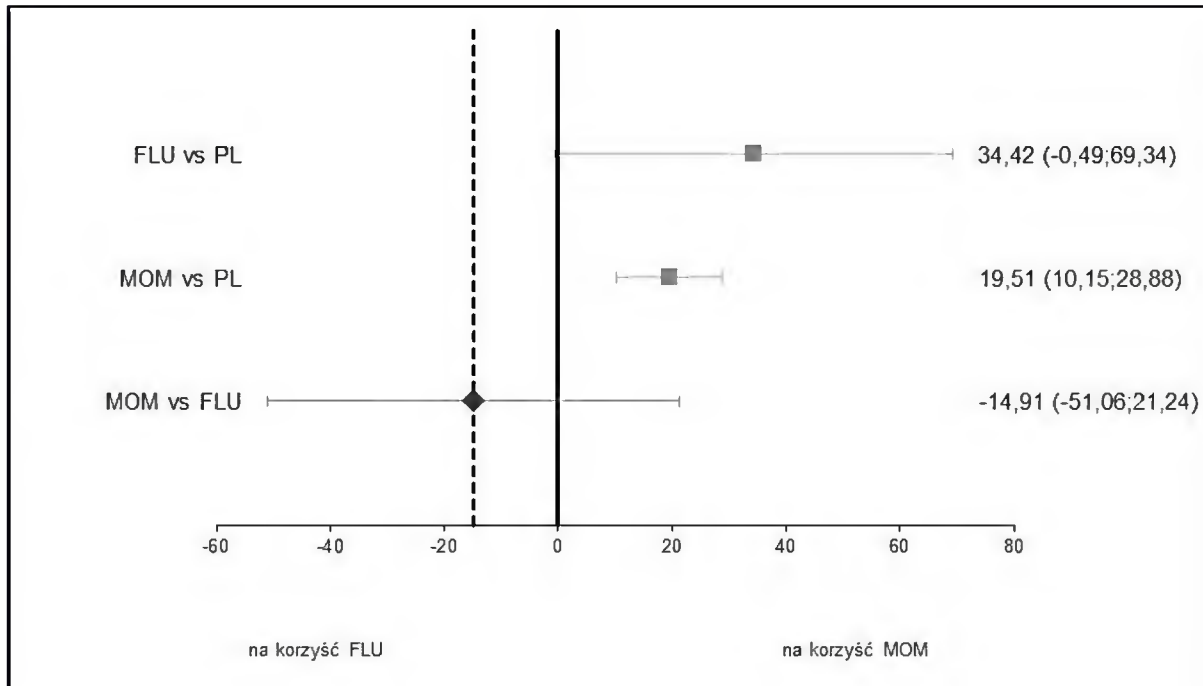
Badanie	Interwencja	N	Zmiana PNIF, L5 mean, l/min	MD (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy MD (95% CI) [^]	GRADE
Stjarne 2006 (1)	PL	117	11,7	24,6 (9,95; 39,25)	19,51 (10,15; 28,88)*	
	MOM	102	29,3	16,0 (3,83; 28,17)		
	PL	106	13,3			
FLU 400 µg QD vs PL						
Penttila 2000 [#]	FLU	48	21	19,0 (0,00; 38,0)	34,42 (-0,49; 69,34)**	Wysoka
	PL	47	2			
Keith 2000	FLU	52	52	55,0 (22,24; 87,76)		
	PL	52	-3			
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO[^]						
MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople):						
Random effects MD = -14,91 (95% CI: -51,06; 21,24)						
MOM 200 µg BID vs PL						
Small 2005	MOM	122	40,4	28,70 (11,60; 45,80)	29,59 (17,12; 42,06)***	Wysoka
	PL	117	11,7			
Stjarne 2006 (1)	MOM	102	43,9	30,60 (12,37; 48,83)		
	PL	106	13,3			
FLU 400 µg BID vs PL						
Penttila 2000 [#]	FLU	47	42	40,0 (16,17; 63,83)	nd	Wysoka
	PL	47	2			
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO[^]						
MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID (krople):						
Fixed effects MD = -4,83 (95% CI: -20,57; 10,90)						

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,7829 (df = 1); P = 0,3763, test istotności: P < 0,0001; ** wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 3,4712 (df = 1); P = 0,0624, test istotności: P < 0,0001; *** wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,0222 (df = 1); P = 0,8815, test istotności: P < 0,0001; [^]oszacowano na podstawie dostępnych danych; #wartości uzyskano uśredniając wyniki notowane w pomiarach porannych i wieczornych

Wyniki analizy pośredniej MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD w kroplach dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

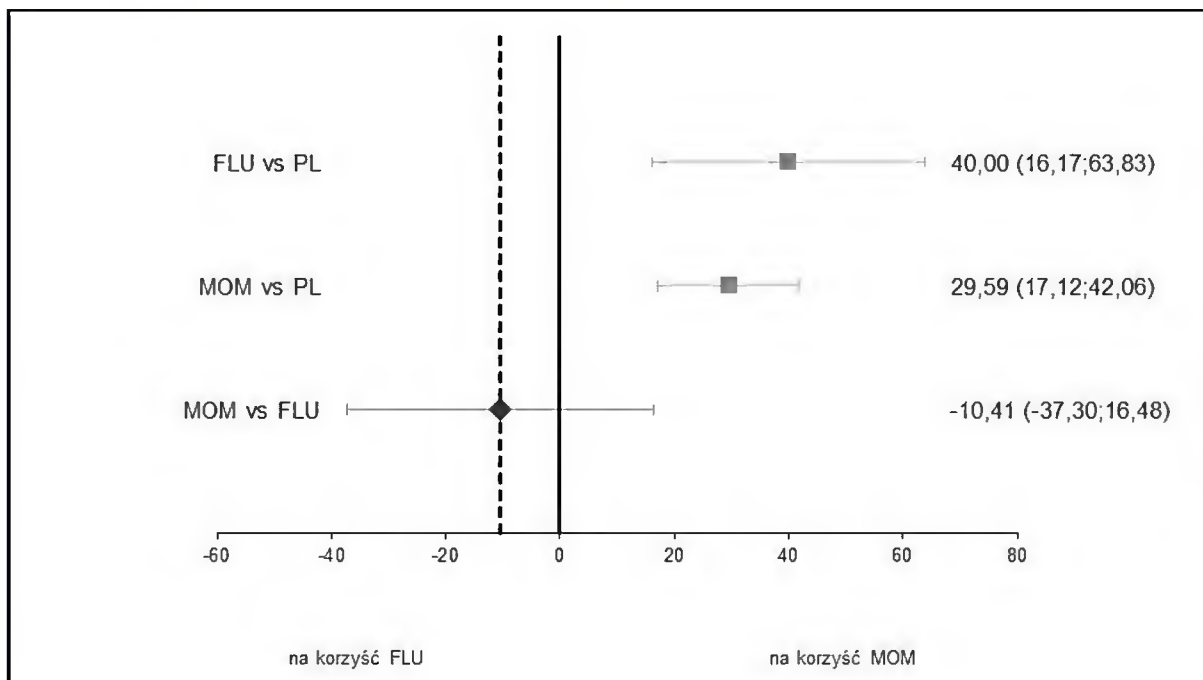
Rysunek 11. PNIF - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD w kroplach, w zakresie ocenianego punktu końcowego - PNIF u osób dorosłych z polipami nosa. Różnica średnich wynosi MD = -14,91 (95% CI: -51,06; 21,24).

Wyniki analizy pośredniej MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID w kroplach dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 12. PNIF - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID (krople)



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furoinianu mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID w kroplach, w zakresie ocenianego punktu końcowego – PNIF, u osób dorosłych z polipami nosa. Różnica średnich wynosi MD = -10,41 (95% CI: -37,30; 16,48).

9.2.4. Ocena kataru

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanych okresach obserwacji (16 tyg. dla furoinianu mometazonu i 12 tyg. dla propionianu flutykazonu). W związku z brakiem wyników dla w pełni zbieżnych okresów obserwacji dla MOM i FLU, autorzy niniejszego przeglądu podjęli decyzję o przeprowadzeniu obliczeń dla ww. punktów czasowych oceny efektywności leczenia.

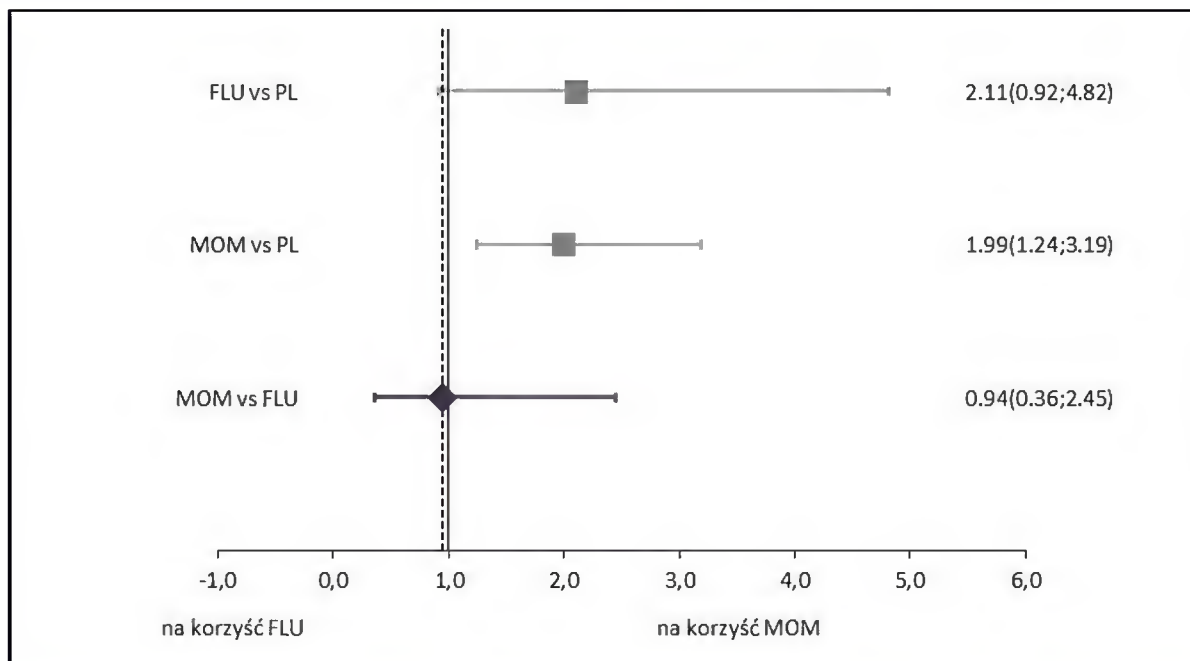
Tabela 63. Objawy nosowe: katar; MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – *Stjarne 2006 (2)*, *Penttíla 2000*

Badanie	Interwencja	N	Pacjenci z poprawą, n (%)	OR (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy OR (95% CI) [^]	GRADE
MOM vs PL						
<i>Stjarne 2006 (2)</i>	MOM	152	79 [^] (52)	1,99 (1,24; 3,19)	nd	Wysoka
	PL	139	49 [^] (35,3)			
FLU vs PL						
<i>Penttíla 2000</i>	FLU	48	25 [^] (52)	2,11 (0,92; 4,82)	nd	Wysoka
	PL	47	16 [^] (33)			
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO[^]						
MOM vs FLU (krople):						
Fixed effects OR = 0,94 (95% CI: 0,36; 2,45)						

[^]oszacowano na podstawie dostępnych danych;

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 13. Objawy nosowe: katar - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy objęta porównywanymi interwencjami tj. MOM a FLU w kroplach, w zakresie objawów nosowych – kataru, u osób dorosłych z polipami. Iloraz szans wynosi OR = 0,94 (95% CI: 0,36; 2,45).

9.3. Bezpieczeństwo

Ocenę profilu bezpieczeństwa na drodze porównania pośredniego MOM vs FLU w kroplach przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe w analizowanych okresach obserwacji (16 tyg. dla furoinianu mometazanu i 12 tyg. dla propionianu flutyzasonu) i przedstawiono w tabeli poniżej. W związku z brakiem wyników dla w pełni zbieżnych okresów obserwacji dla MOM i FLU, autorzy niniejszego przeglądu podjęli decyzję o przeprowadzeniu obliczeń dla ww. punktów czasowych oceny bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Tabela 64. Parametry oceny bezpieczeństwa uwzględnione w ramach analizy pośredniej: MOM vs FLU (krople)

Parametr	Porównanie	Badania
Zdarzenia niepożądane ogółem	MOM 200 µg QD vs PL	Stjarne 2006 (2)
	FLU 400 µg QD vs PL	Penttila 2000, Keith 2000
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	MOM 200 µg QD vs PL	Stjarne 2006 (2)
	FLU 400 µg QD vs PL	Keith 2000
Krwawienie z nosa (epistaxis)	MOM 200 µg QD vs PL	Stjarne 2006 (2)
	FLU 400 µg QD vs PL	Penttila 2000, Keith 2000
Infekcje górnych dróg oddechowych	MOM 200 µg QD vs PL	Stjarne 2006 (2)
	FLU 400 µg QD vs PL	Penttila 2000, Keith 2000

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipaw nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Parametr	Porównanie	Badania
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	MOM 200 µg QD vs PL	<i>Small 2005, Stjarne 2006 (1), Stjarne 2006 (2)</i>
	FLU 400 µg QD vs PL	<i>Penttila 2000, Keith 2000</i>
	MOM 200 µg BID vs PL	<i>Small 2005, Stjarne 2006 (1)</i>
	FLU 400 µg BID vs PL	<i>Penttila 2000</i>

9.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 65. Zdarzenia niepożądane ogółem: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – *Stjarne 2006 (2), Penttila 2000, Keith 2000*

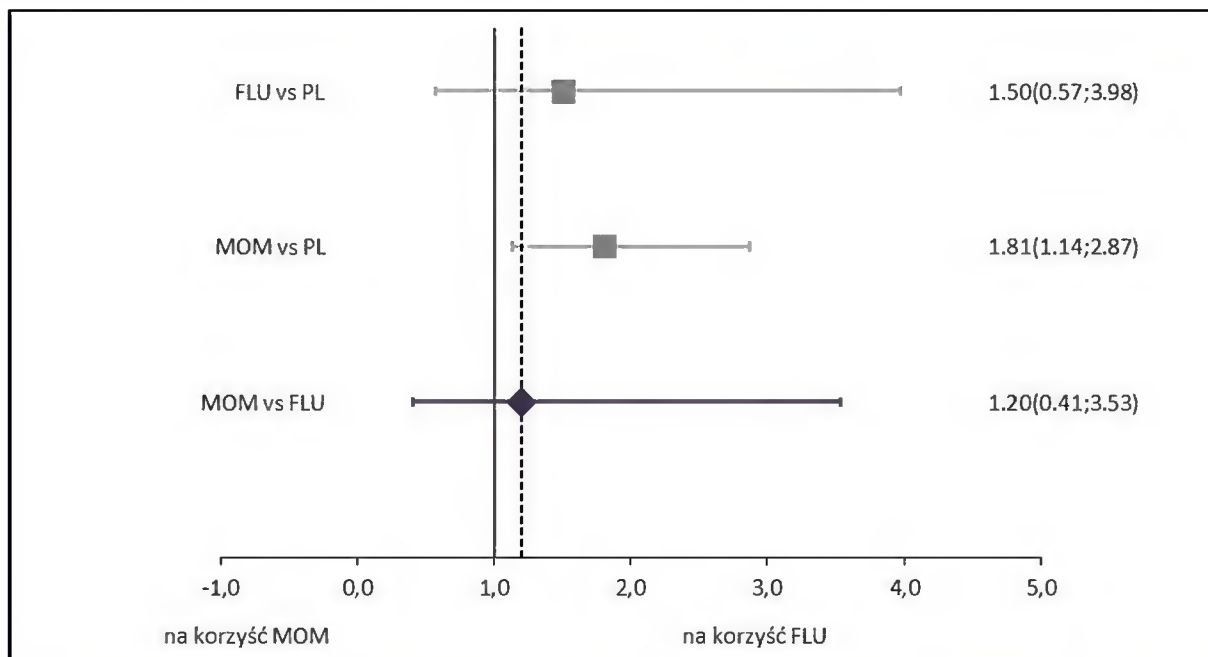
Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy OR (95% CI) [^]	GRADE
MOM vs PL						
<i>Stjarne 2006 (2)</i>	MOM	153	94 (61,4)	1,81 (1,14; 2,87)	nd	Wysoka
	PL	143	67 (46,9)			
FLU vs PL						
<i>Penttila 2000</i>	FLU	48	27 (57,4)	2,49 (1,09; 5,71)	1,50 (0,57; 3,98) ^{**}	Wysoka
	PL	47	16 (33,3)			
<i>Keith 2000</i>	FLU	52	31 (59,6) [^]	0,92 (0,42; 2,03)		
	PL	52	32 (61,5) [^]			
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO[^]						
MOM vs FLU (krople):						
Random effects OR = 1,20 (95% CI: 0,41; 3,53) ^{^^}						

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 2,8970 (df = 1); P = 0,0887, test istotności: P = 0,4125; [^]oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^{^^} obliczono metodą DerSimonian i Laird

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mamectazanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Rysunek 14. Zdarzenia niepożądane ogółem - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD w kroplach, w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem u osób dorosłych z polipami. Iloraz szans wynosi OR = 1,20 (95% CI: 0,41; 3,53).

9.3.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 66. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – Stjarne 2006 (2), Keith 2000

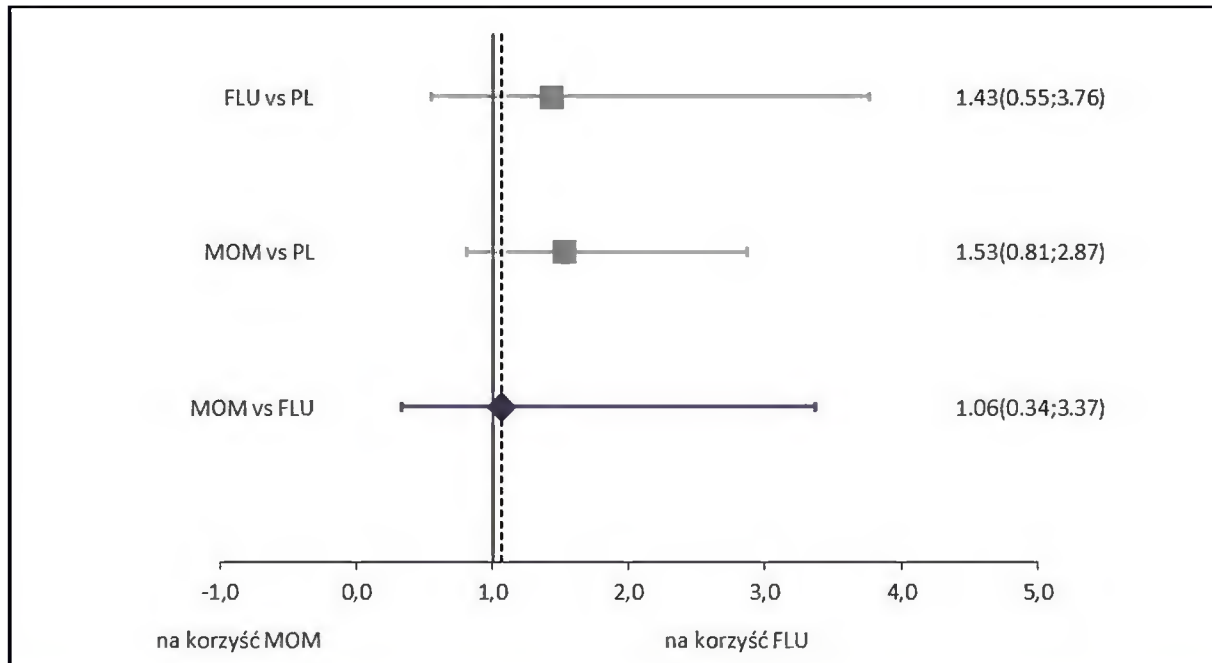
Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy OR (95% CI) [^]	GRADE
MOM vs PL						
Stjarne 2006 (2)	MOM	153	29 (19,0)	1,53 (0,81; 2,87)	nd	wysoka
	PL	143	19 (13,3)			
FLU vs PL						
Keith 2000	FLU	52	12 (23,1) [^]	1,43 (0,55; 3,76)	nd	wysoka
	PL	52	9 (17,3)			
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO[^]						
MOM vs FLU (krople):						
Fixed effects OR = 1,06 (95% CI: 0,34; 3,37)						

[^]oszacowano na podstawie dostępnych danych

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 15. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD w kroplach, w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, u osób dorosłych z polipami. Iloraz szans wynosi OR = 1,06 (95% CI: 0,34; 3,37).

9.3.3. Krwawienie z nosa (epistaxis)

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 67. Krwawienie z nosa: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – Stjarne 2006 (2), Penttila 2000, Keith 2000

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI)^	GRADE
MOM vs PL						
<i>Stjarne 2006 (2)</i>	MOM	153	21 (13,7)	3,63 (1,42; 9,28)	nd	wysoka
	PL	143	6 (4,2)			
FLU vs PL						
<i>Penttila 2000</i>	FLU	48	4^ (8)	4,18 (0,45; 38,89)	5,31 (1,47; 19,16) **	wysoka
	PL	47	1^ (2)			
<i>Keith 2000</i>	FLU	52	10 (19,2)^	5,95 (1,24; 28,69)		

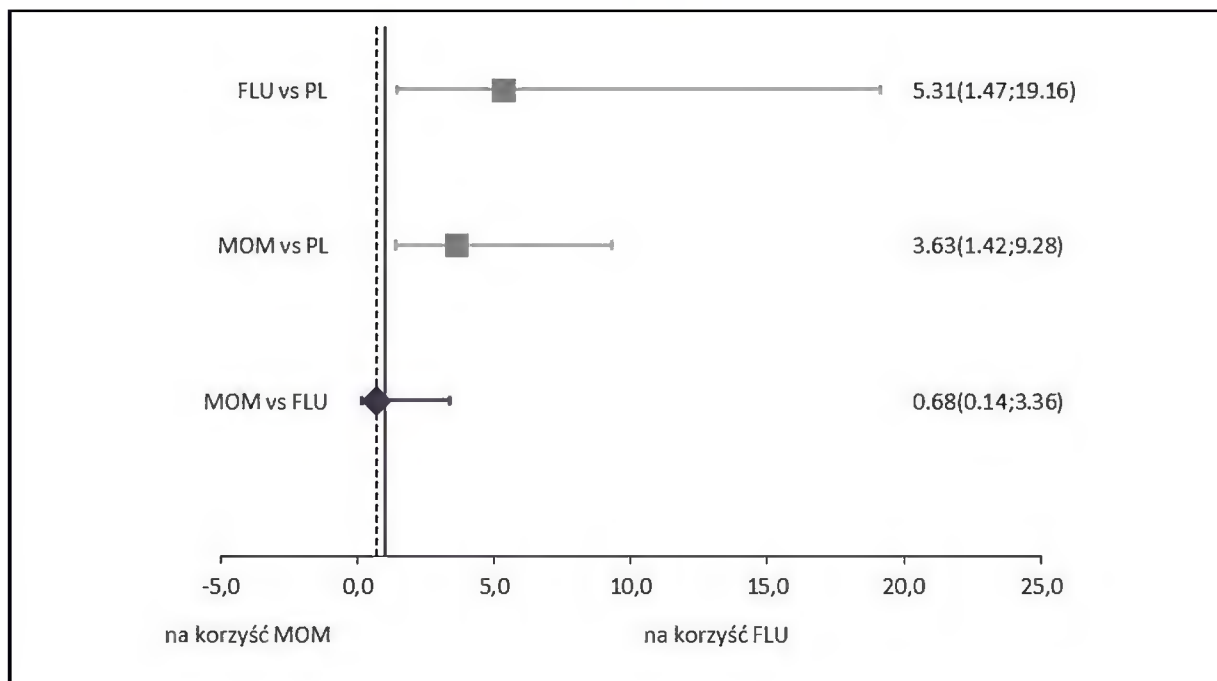
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI)^	GRADE
	PL	52	2 (3,8)^			
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO^						
MOM vs FLU (krople):						
Fixed effects OR = 0,68 (95% CI: 0,14; 3,36)						

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,0643 (df = 1); P = 0,7998, test istotności: P=0,0108; ^oszacowano na podstawie dostępnych danych;#obliczono metodą metodą Mantela-Heanszela

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 16. Krwawienie z nosa - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD w kroplach, w zakresie krwawień z nosa u osób dorosłych z polipami. Iloraz szans wynosi OR = 0,68 (95% CI: 0,14; 3,36).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasamet in (furainian mamezatanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

9.3.4. Infekcje górnych dróg oddechowych

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 68. Infekcje górnych dróg oddechowych: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – Stjarne 2006 (2), Penttila 2000, Keith 2000

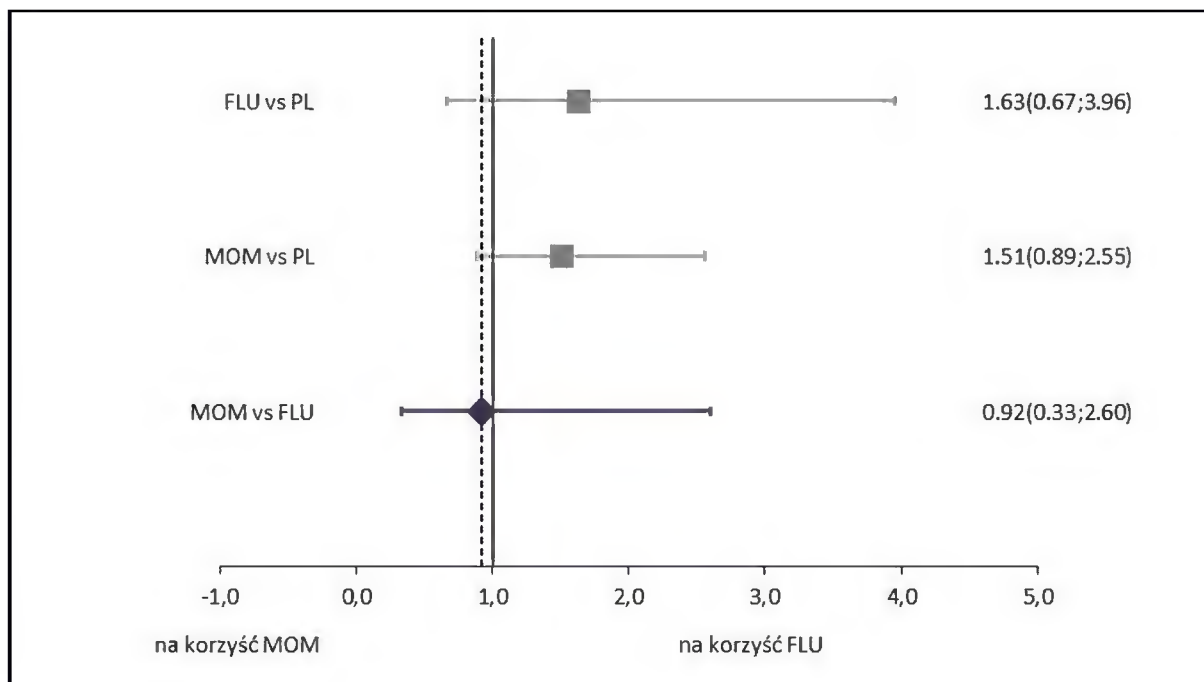
Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy OR (95% CI) [^]	GRADE
MOM vs PL						
<i>Stjarne 2006 (2)</i>	MOM	153	45 (29,4)	1,51 (0,89; 2,55)	nd	wysoka
	PL	143	31 (21,7)			
FLU vs PL						
<i>Penttila 2000</i>	FLU	48	7 [^] (15)	1,84 (0,50; 6,74)	1,63 (0,67; 3,96) [#] *	wysoka
	PL	47	4 [^] (8)			
<i>Keith 2000</i>	FLU	52	7 (13,5) [^]	1,46 (0,43; 4,94)		
	PL	52	5 (9,6) [^]			
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO[^]						
MOM vs FLU (krople):						
Fixed effects OR = 0,92 (95% CI: 0,33; 2,60)						

*wyniki testu na heterogeniczność: Cohran Q = 0,0625 (df = 1); P = 0,8026, test istotności: P = 0,2822; [^]oszacowano na podstawie dostępnych danych; [#]obliczono metodą metodą Mantela-Heanszela

Wyniki analizy pośredniej MOM vs FLU dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Rysunek 17. Infekcje górnych dróg oddechowych - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy objęta porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD w kroplach, w zakresie infekcji górnych dróg oddechowych u osób dorosłych z polipami. Iloraz szans wynosi OR = 0,92 (95% CI: 0,33; 2,60).

9.3.5. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 69. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – Small 2005, Stjarne 2006 (1), Stjarne 2006 (2), Penttila 2000, Keith 2000

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI)^	GRADE
MOM 200 µg QD vs PL						
Small 2005	MOM	115	2 (1,7)^	0,50 (0,09; 2,78)		
	PL	117	4 (3,4)^			
Stjarne 2006 (1)	MOM	102	0 (0)	0,34 (0,01; 8,52)	0,36 (0,10; 1,24)**	Wysoka
	PL	106	1 (1)			
Stjarne 2006 (2)	MOM	153	1 (0,7)	0,23 (0,03; 2,10)		
	PL	145	4 (2,8)			
FLU 400 µg QD vs PL						

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

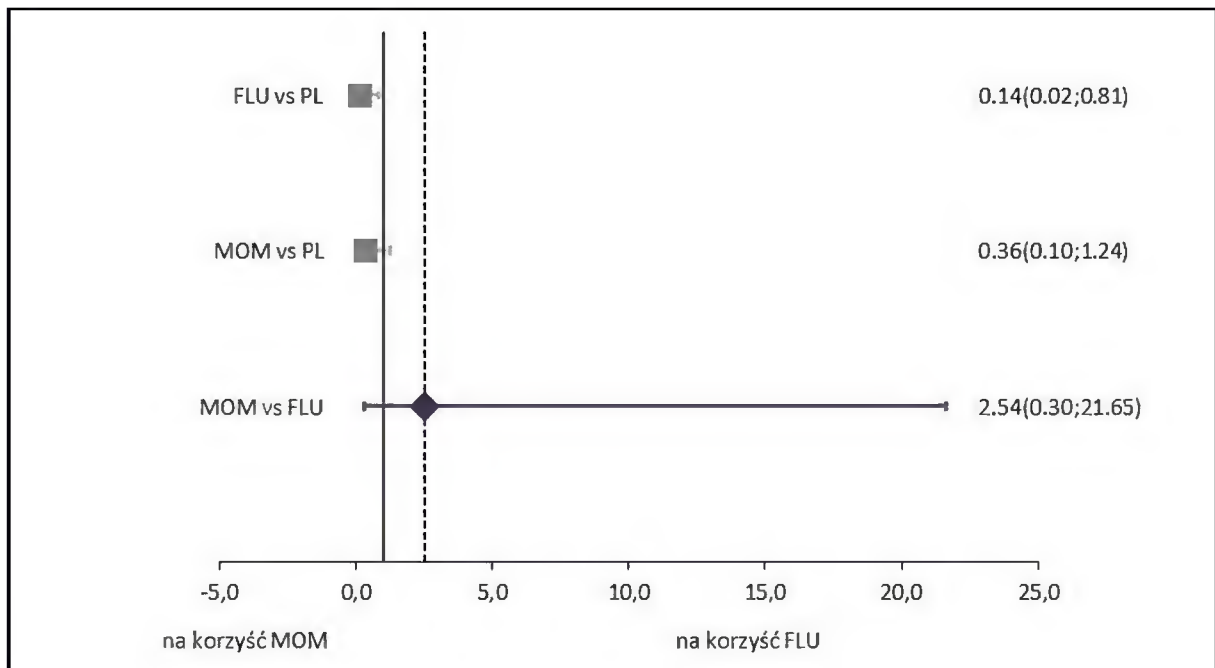
Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI)^	GRADE
<i>Penttilä 2000</i>	FLU	48	1 (2,1)^	0,15 (0,02; 1,26)	0,14 (0,02; 0,81)***	Wysoka
	PL	47	6 (12,8)^			
<i>Keith 2000</i>	FLU	52	0 (0)	0,13 (0,01; 2,67)		
	PL	52	3 (5,8)^			
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO^						
MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople):						
Fixed effects OR = 2,54 (95% CI: 0,30; 21,65)						
MOM 200 µg BID vs PL						
<i>Small 2005</i>	MOM	122	4 (3,3)^	0,96 (0,23; 3,92)	0,79 (0,22; 2,81)****	Wysoka
	PL	117	4 (3,4)^			
<i>Stjarne 2006 (1)</i>	MOM	102	0 (0)	0,34 (0,01; 8,52)		
	PL	106	1 (1)			
FLU 400 µg BID vs PL						
<i>Penttilä 2000</i>	FLU	47	2 (4,3)^	2,04 (0,18; 23,35)	nd	wysoka
	PL	47	1 (2,1)^			
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO^						
MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID (krople):						
Fixed effects OR = 0,39 (95% CI: 0,02; 6,02)						

*wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,2945 (df = 1); P = 0,8631, test istotności: P = 0,1046; **wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,0017 (df = 1); P = 0,9676, test istotności: P = 0,0285; ***wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,3304 (df = 1); P = 0,5655, test istotności: P = 0,7173; ^oszacowano na podstawie dostępnych danych; #obliczono metodą metodą Mantela-Heanszela

Wyniki analizy pośredniej MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD w kroplach dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

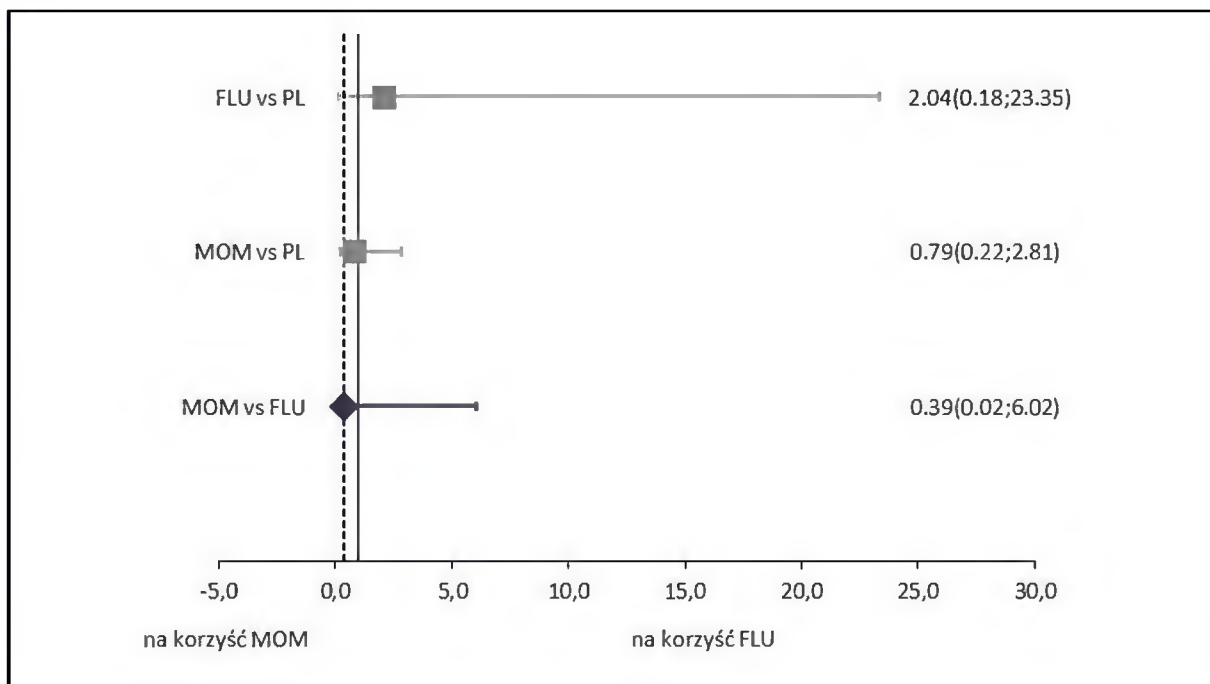
Rysunek 18. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD w kroplach, w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Iloraz szans wynosi OR = 2,54 (95% CI: 0,30; 21,65).

Wyniki analizy pośredniej MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID w kroplach dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Rysunek 19. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID (krople)



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametin (furainian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID w kroplach, w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych u osób dorosłych z polipami. Iloraz szans wynosi $OR = 0,39$ (95% CI: 0,02; 6,02).

10. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FUROINIANU MOMETAZONU WE WNIOSKOWANYCH WSKAZANIACH

10.1. Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z placebo w populacji dzieci w wieku ≥ 3 lat z całorocznym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa (w oparciu o dane z badania RCT)

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie, w którym porównywano efektywność kliniczną stosowania furoinianu mometazonu 100 μg i placebo u dzieci w wieku ≥ 3 lat z całorocznym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa, opublikowane jako *Baena-Cagnani 2010* [32] i *Meltzer 2013* [34].

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę ww. badania.

Tabela 70. Charakterystyka badania *Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)*

Badanie	<i>Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)</i>
Ocena w skali Jadad	5*
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Argentyna, Kanada, Chile, Kolumbia, Finlandia, Gwatemala, Meksyk, Szwecja, Urugwaj, Wenezuela)
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)
randomizacja	Randomizacja prosta w stosunku 1:1; przydział pacjentów do grup następował na podstawie losowego komputerowego schematu
zaślepienie	Podwójne zaślepienie, MOM i PL podawane w identycznych pojemnikach
hipoteza badawcza	Brak danych; badanie zaprojektowano w celu oceny efektywności leczenia MOM w porównaniu z PL
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena lekarza); - Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta); - Średnia zmiana w TNNSS (<i>total non-nasal symptom score</i>) względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15; - Średnia zmiana w TSS (TNSS+TNNSS) względem wartości wyjściowych, w dniach 1-15; - Ocena objawów nosowych: katar, przekrwienie/niedrożność, swędzenie, kichanie w okresie 1-15 dni; - Przekrwienie/niedrożność nosa w dniach 1-29; - ogólny stan PAR; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane ogółem; - Najczęściej notowane AEs; - AEs związane z leczeniem ogółem; - Najczęściej notowane AEs związane z leczeniem; - Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - Utrata pacjentów z badania ogółem;

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametin (furanian mamezatanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)
	- Utrata pacjentów z badania z powodu: AEs, niepowodzenie leczenia, utrata z okresu <i>follow-up</i> , wycofanie zgody z udziału w badaniu, brak <i>compliance</i>
Utrata z badania	15 pacjentów (4%), w tym 8 (4%) w grupie MOM vs 7 (4%) w grupie PL nie ukończyło fazy 4 tygodniowego leczenia (<i>double-blind</i>).
Źródła finansowania	Schering-Plough Corporation, now Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA. TheAlcan, Amgen, Apatex, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, HRA, MedImmune, Merck, Navartis, Praxair & Gamble, Sunovion, Teva
Publikacje do badania	Baena-Cagnani 2010, Meltzer 2013 [32, 34]
Komentarz	-

*badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali *Jadad*, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność

10.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 71. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania *Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)*

Badanie	Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 3-11 lat; ≥1 rok historii choroby PAR wymagającej leczenia w ciągu ostatniego roku przed udziałem w badaniu; reakcja alergiczna na co najmniej 1 znaczący klinicznie alergen całoroczny (roztocza kurzu domowego, pleśń w pomieszczeniach lub sierść zwierząt) udokumentowana w oparciu o pozytywny wynik testu skórny (średnica pęcherza większa o ≥3 mm w porównaniu do kontroli) lub śródskórny test skórny (średnica pęcherza większa o ≥7 mm w porównaniu do kontroli); liczba punktów określająca nasilenie przekrwienia/niedrożności nosa ≥2 (uwzględniając objawy o co najmniej umiarkowanym natężeniu); TNSS ≥5 w czasie 2 wizyt przesiewowych przed rozpoczęciem badania; całkowita liczba punktów PAR oceniana przez lekarza ≥2 na początku badania, i co najmniej umiarkowany: wyciek z nosa i/lub przekrwienie/niedrożność udokumentowane w dzienniku leczenia w trakcie ≥ 4 z 7 dni przed do rozpoczęciem leczenia w ramach analizowanego badania; <ul style="list-style-type: none"> brak innych istotnych klinicznie chorób, poza AR, które mogłyby kolidować z oceną efektywności zastosowanego leczenia.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> astma wymagająca przewlekłego stosowania wziewnych lub systemowych kortykosteroidów; klinicznie istotne infekcje zatok; przewlekłe, ropne zakażenie spowodowane splywaniem wydzieliny po tylnej ścianie gardła; nieżyt nosa, alergia na leki ≥2 klasy, alergia na kortykosteroidy; zaćma podtorebkowa tylna; zaburzenia strukturalne nosa, w tym duże polipy nosa lub znaczne odchylenia przegrody, które istotnie zakłócają przepływ powietrza; leczenie astmy wziewnymi kortykosteroidami w ciągu ≥2 miesięcy w okresie 12 miesięcy przed rekrutacją do badania lub w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem lub 2 cykle steroidów systemowych, lub jakiegokolwiek cykl trwający ≥14 dni, w ciągu 12 miesięcy poprzedzających udział w badaniu.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania: *Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)*

Cecha populacji	<i>Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)</i>	
	MOM	PL
Liczebność, N	190	191
Wiek, średnia w latach (95% CI)	7,6 (7,3; 8,0)	7,4 (7,1; 7,8)
Płeć męska, n (%)	123 (65)	109 (57)
Rasa, n (%)	biała	86 (45)
	Inna niż biała	104 (55)
Astma w historii choroby, n (%)	62 (33)	62 (33)
Przezwroćenie/niezdrożność nosa, liczba punktów, LSM (95% CI)*	2,02 (1,94; 2,10)	2,07 (1,99; 2,15)
PAR, n (%)	190 (100)	191 (100)
SAR, n (%)	52 (27)	42 (22)
Wartość wyjściowa TNSS (wg oceny lekarza), średnia liczba punktów	6,8	6,8
Wartość wyjściowa ogólnego stanu PAR (wg oceny lekarza), średnia liczba punktów	2,1	2,1

*Skala 0-3, 0=brak, 3=poważna

10.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)*.

Tabela 73. Charakterystyka interwencji w badaniu *Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)</i>	MOM	100 µg dziennie	Spray do nosa	4 tygodnie
	PL			

10.1.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o punkty końcowe:

- Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena lekarza);
- Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta);
- Średnia zmiana w TNNSS (*total non-nasal symptom score*) względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15;

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

- Średnia zmiana w TSS (TNSS+TNNSS) względem wartości wyjściowych;
- Ocena objawów nosowych: katar, przekrwienie/niedrożność, swędzenie, kichanie w okresie 1-15 dni;
- Przekrwienie/niedrożność nosa w dniach 1-29 (Meltzer 2013);
- ogólny stan PAR.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Charakterystyka punktów końcowych – *Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)*

Punkt końcowy	<i>Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)</i>	
	Definicja/Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena lekarza)	Całkowita liczba punktów dla 4 objawów: katar, przekrwienie/niedrożność, kichanie, swędzenie, kichanie, oceniana przez lekarza, w oparciu o 4 stopniową skalę 0-3, gdzie: 0 – brak objawów, 1 – postać łagodna, wyraźne objawy, dobrze tolerowane, 2 – postać umiarkowana, uciążliwe, ale tolerowane; 3 – poważne objawy, nietolerowane, mające negatywny wpływ na codzienne aktywności i/lub sen.	MD, %, wartość p
Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta)	Całkowita liczba punktów dla 4 objawów: katar, przekrwienie/niedrożność, kichanie, swędzenie, kichanie, oceniana przez lekarza, w oparciu o 4 stopniową skalę 0-3, gdzie: 0 – brak objawów, 1 – postać łagodna, wyraźne objawy, dobrze tolerowane, 2 – postać umiarkowana, uciążliwe, ale tolerowane; 3 – poważne objawy, nietolerowane, mające negatywny wpływ na codzienne aktywności i/lub sen.	MD, %, wartość p
Średnia zmiana w TNNSS (total non-nasal symptom score) względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15	Całkowita liczba punktów dla 4 objawów: świąd/pieczenie oczu, łzawienie oczu, zaczerwienienie oczu, oraz świąd uszu i/lub podniebienia, oceniana przez pacjenta, w oparciu o 4 stopniową skalę 0-3, gdzie: 0 – brak objawów, 1 – postać łagodna, wyraźne objawy, dobrze tolerowane, 2 – postać umiarkowana, uciążliwe, ale tolerowane; 3 – poważne objawy, nietolerowane, mające negatywny wpływ na codzienne aktywności i/lub sen.	MD, %, informacje o braku istotności statystycznej
Średnia zmiana w TSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta)	Całkowita liczba punktów dla objawów nosowych (TNSS) i nienosowych (TNNSS) oceniana przez pacjenta.	MD, %, wartość p
Ocena objawów nosowych: katar, przekrwienie/niedrożność, swędzenie, kichanie w okresie 1-15 dni	Liczba punktów odrębnie dla każdego z 4 objawów: katar, przekrwienie/niedrożność, kichanie, swędzenie, oceniana przez lekarza, w oparciu o 4 stopniową skalę 0-3, gdzie: 0 – brak objawów, 1 – postać łagodna, wyraźne objawy, dobrze tolerowane, 2 – postać umiarkowana, uciążliwe, ale tolerowane; 3 – poważne objawy, nietolerowane, mające negatywny wpływ na codzienne aktywności i/lub sen.	MD, %, wartość p
Przekrwienie/niedrożność nosa w dniach 1-29	Przekrwienie/niedrożność nosa oceniano w oparciu o 4-stopniową skalę: 0 – brak objawów, 3 - poważne objawy. Oceny dokonywano 2 razy w ciągu dnia.	MD, wartość p
Ogólny stan PAR (ocena lekarza)	Oceniany przez lekarza w czasie każdej z wizyt w trakcie badania.	MD, %

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

10.1.3.1. Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena lekarza)

Szczegółowe dane dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Średnia zmiana w TN55 względem wartości wyjściowych (ocena lekarza) – *Baena-Cagnani 2010*

Badanie	Interwencja	N	Liczba pkt, baseline, n	Średnia zmiana względem baseline (%)	MD (95% CI)*	Wartość p	GRADE
Dni 1-15							
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	190	6,8	-2,8 (-39)	-0,60 (-1,11; -0,09)	0,02	wysoka
	PL	186	6,8	-2,2 (-32)			
Dni 1-29							
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	190	6,8	-3,4 (-46)	-0,90 (-1,58; -0,22)	0,01	wysoka
	PL	186	6,8	-2,5 (-37)			

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Oszacowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych ocenianego punktu końcowego wykazują znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji zarówno dla 2-tygodniowego [MD = -0,6 (95% CI: -1,11; -0,09)], jak i 4-tygodniowego okresu obserwacji [MD = -0,9 (95% CI: -1,58; -0,22)], co potwierdza kalkulacje przedstawione przez autorów badania *Baena-Cagnani 2010*; wartość p wynosiła odpowiednio 0,02 i 0,01.

10.1.3.2. Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta)

Szczegółowe dane dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Średnia zmiana w TN55 względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) – *Baena-Cagnani 2010*

Badanie	Interwencja	N	Liczba pkt, baseline, n	Średnia zmiana względem baseline (%)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Dni 1-15							
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	187	5,9	-1,7 (-28)	-0,60 (-1,06; -0,14)	<0,01	wysoka
	PL	189	6,0	-1,1 (-18)			
Dni 16-29							
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	187	5,9	-2,4 (-38)	-0,60 (-1,06; -0,14)	0,01	wysoka
	PL	189	6,0	-1,8 (-28)			

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Oszacowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych ocenianego punktu końcowego wykazują znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji zarówno dla dni 1-15

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

[MD = -0,6 (95% CI: -1,06; -0,14)], jak i dni 16-29 [MD = -0,6 (95% CI: -1,06; -0,14)], co potwierdza kalkulacje przedstawione przez autorów badania *Baena-Cagnani 2010*; wartość p wynosiła odpowiednio <0,01 i 0,01.

10.1.3.3. Średnia zmiana w TNNSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15

Szczegółowe dane dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Średnia zmiana w TNNSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15 – *Baena-Cagnani 2010*

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> (%)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Dni 1-15						
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	161	-0,3 (-17)	Brak możliwości oszacowania	brak istotności	wysoka
	PL	161	-0,2 (-12)			

Obliczone przez autorów badania *Baena-Cagnani 2010* średnie zmiany względem wartości wyjściowych dla ocenianego punktu końcowego nie wykazują znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami w ocenianym okresie leczenia. W związku z brakiem dostępu do wartości p, weryfikacja kalkulacji zamieszczonych w badaniu była niemożliwa.

10.1.3.4. Średnia zmiana w TSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15

Szczegółowe dane dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Średnia zmiana w TSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15 – *Baena-Cagnani 2010*

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> (%)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Dni 1-15						
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	187	-2,1 (-27)	-0,70 (-1,23; -0,17)	<0,01	wysoka
	PL	187	-1,4 (-16)			

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Oszacowana średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla ocenianego punktu końcowego wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (dni 1-15) [MD = -0,7 (95% CI: -1,23; -0,17)] co potwierdza kalkulacje przedstawione przez autorów badania *Baena-Cagnani 2010*; wartość p wynosiła <0,01.

10.1.3.5. Ocena objawów nosowych względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15

Szczegółowe dane dla oceny objawów nosowych w podziale na poszczególne typy objawów: katar, przekrwienie/niedrożność nosa, swędzenie i kichanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Ocena objawów nosowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15 – *Baena-Cagnani 2010*

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> (%)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Katar						

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem baseline (%)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	186	-0,4 (-22)	-0,10 (-0,18; -0,02)	<0,01	wysoka
	PL	184	-0,3 (-10)			
Przekrwienie/niedrożność nosa						
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	187	-0,6 (-25)	-0,20 (-0,35; -0,05)	<0,01	wysoka
	PL	189	-0,4 (-16)			
Swędzenie						
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	185	-0,4 (-31)	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,02	wysoka
	PL	183	-0,3 (-17)			
Kichanie						
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	177	-0,3 (-19)	-0,10 (-0,19; -0,01)	0,03	wysoka
	PL	181	-0,2 (-17)			

Oszacowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych ocenianych punktów końcowych wykazują znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji: MD = -0,1 (95% CI: -0,18; -0,02), MD = -0,2 (95% CI: -0,35; -0,05), MD = -0,1 (95% CI: -0,18; -0,02) oraz MD = -0,1 (95% CI: -0,19; -0,01), odpowiednio dla oceny: kataru, przekrwienia/niedrożności nosa, swędzenia oraz kichania, co potwierdza kalkulacje przedstawione przez autorów badania *Baena-Cagnani 2010*.

10.1.3.6. Przekrwienie/niedrożność nosa w dniach 1-29

W próbie klinicznej *Meltzer 2013* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena przekrwienia/niedrożności nosa w dniach 1-29 leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Przekrwienie/niedrożność nosa w dniach 1-29 – *Meltzer 2013*

Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa, n punktów	Średnia zmiana względem baseline (%)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Dni 1-29							
<i>Meltzer 2013</i>	MOM	190	2,02	-0,64 (28,2)	0,19 (0,07; 0,30)	<0,001	wysoka
	FLU	191	2,06	0,45 (21,7)			

Obliczona przez autorów badania *Meltzer 2013* różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych ocenianego punktu końcowego wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji dla 4-tygodniowego okresu obserwacji [MOM (p<0,001): MD = 0,19 (95% CI: 0,07; 0,30)].

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

10.1.3.7. Ogólny stan PAR (ocena lekarza)

W próbie klinicznej *Baena-Cagnani 2010* oceniano także ogólny stan PAR w dniach 1-15 i 1-29. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Ogólny stan PAR (ocena lekarza) – *Baena-Cagnani 2010*

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> (%)	MD (95% CI)*	Wartość p	GRADE
Dni 1-15						
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	186	-0,6 (-28)	-0,2 (-0,35; -0,05)	<0,01	wysoka
	PL	190	-0,4 (-20)			
Dni 1-29						
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	186	-0,8 (-34)	-0,2 (-0,37; -0,03)	0,02	wysoka
	PL	190	-0,6 (-26)			

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Oszacowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych ocenianego punktu końcowego wykazują znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji zarówno dla 2-tygodniowego [MD = -0,2 (95% CI: -0,35; -0,05)], jak i 4 tygodniowego okresu obserwacji [MD = -0,2 (95% CI: -0,37; -0,03)], co potwierdza kalkulacje przedstawione przez autorów badania *Baena-Cagnani 2010*; wartość p wynosiła odpowiednio <0,01 i 0,02.

10.1.4. Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym *Baena-Cagnani 2010* (Meltzer 2013) profil bezpieczeństwa analizowanych interwencji: MOM vs PL w populacji dzieci w wieku ≥ 3 lat z całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa oceniano w oparciu o następujące parametry:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- najczęściej notowane AEs;
- AEs związane z leczeniem ogółem;
- najczęściej notowane AEs związane z leczeniem;
- ciężkie AEs związane z leczeniem;
- utrata pacjentów z badania ogółem;
- utrata pacjentów z badania z powodu: AEs, niepowodzenie leczenia, utrata z okresu *follow-up*, wycofanie zgody z udziału w badaniu, brak *compliance*.

10.1.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 82. Zdarzenia niepożądane ogółem – Meltzer 2013

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Meltzer 2013	MOM	190	108 (57)	1,06 (0,69; 1,62)	wysoka
	PL	191	110 (58)		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Oszacowany iloraz szans dla ocenianego punktu końcowego wynosi OR = 1,06 (95% CI: 0,69; 1,62). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

10.1.4.2. Najczęściej notowane AEs

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83. Najczęściej notowane AEs (≥5% pacjentów) – Meltzer 2013

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Kaszel					
Meltzer 2013	MOM	190	27 (14)	0,79 (0,44; 1,43)	wysoka
	PL	191	33 (17)		
Ból głowy					
Meltzer 2013	MOM	190	24 (13)	0,96 (0,50; 1,83)	wysoka
	PL	191	25 (13)		
Gorączka					
Meltzer 2013	MOM	190	16 (8)	1,08 (0,48; 2,42)	wysoka
	PL	191	15 (8)		
Zapalenie gardła					
Meltzer 2013	MOM	190	14 (7)	1,006 (0,43; 2,35)	wysoka
	PL	191	14 (7)		
Krwawienie z nosa					
Meltzer 2013	MOM	190	12 (6)	0,85 (0,35; 2,05)	wysoka
	PL	191	14 (7)		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

W oparciu o oszacowane ilorazy szans (oraz przedziały ufności) dla ocenianych punktów końcowych należy stwierdzić, iż różnice pomiędzy porównywanymi grupami są nieistotne statystycznie.

10.1.4.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 84. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem – Meltzer 2013

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Meltzer 2013	MOM	190	28 (15)	0,89 (0,49; 1,62)	wysoka
	PL	191	31 (16)		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Oszacowany iloraz szans dla ocenianego punktu końcowego wynosi OR = 0,89 (95% CI: 0,49; 1,62). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

10.1.4.4. Najczęściej notowane AEs związane z leczeniem

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Najczęściej notowane AEs związane z leczeniem (≥3% pacjentów) – Meltzer 2013

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Ból głowy					
Meltzer 2013	MOM	190	6 (3)	1,21 (0,30; 5,11)	wysoka
	PL	191	5 (3)		
Kaszel					
Meltzer 2013	MOM	190	3 (2)	0,60 (0,09; 3,12)	wysoka
	PL	191	5 (3)		
Krwawienie z nosa					
Meltzer 2013	MOM	190	7 (4)	0,77 (0,24; 2,39)	wysoka
	PL	191	9 (5)		
Kichanie					
Meltzer 2013	MOM	190	5 (3)	0,71 (0,17; 2,66)	wysoka
	PL	191	7 (4)		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

W oparciu o oszacowane ilorazy szans (oraz przedziały ufności) dla ocenianych punktów końcowych należy stwierdzić, iż różnice pomiędzy porównywanymi grupami są nieistotne statystycznie.

10.1.4.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Autorzy badania *Meltzer 2013* odnotowali w trakcie 4-tygodniowego okresu obserwacji 1 ciężki przypadek dyspepsji w grupie MOM 100 µg oraz 1 ciężki przypadek przekrwienia/niedrożności nosa w grupie placebo, oba związane z zastosowanym leczeniem.

10.1.4.6. Utrata pacjentów z badania ogółem

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela B6. Utrata pacjentów z badania ogółem – *Baena-Cagnani 2010*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	190	8 (4)	1,16 (0,36; 3,82)	wysoka
	PL	191	7 (4)		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Oszacowany iloraz szans dla ocenianego punktu końcowego wynosi OR = 1,16 (95% CI: 0,36; 3,82). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

10.1.4.7. Przyczyny utraty pacjentów z badania

Szczegółowe dane dotyczące ocenianych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela B7. Przyczyny utraty pacjentów z badania – *Baena-Cagnani 2010*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
AEs					
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	190	2 (1,1)	0,67 (0,06; 5,89)	wysoka
	PL	191	3 (1,6)		
Nieprowadzenie leczenia					
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	190	1 (0,5)	1,01 (0,06; 16,13) [^]	wysoka
	PL	191	1 (0,5)		
Utrata z akresu follow-up					
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	190	2 (1,1)	7,47 (0,47; 119,82) [^]	wysoka
	PL	191	0 (0)		
Wycofanie zgody z udziału w badaniu					
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	190	3 (1,6)	2,75 (0,39; 19,71) [^]	wysoka
	PL	191	1 (0,5)		
Brak compliance					
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	190	0 (0)	0,14 (0,01; 2,17) [^]	wysoka
	PL	191	2 (1,1)		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; [^]obliczono metodą Peto

W oparciu o oszacowane ilorazy szans (oraz przedziały ufności) dla ocenianych punktów końcowych należy stwierdzić, iż różnice pomiędzy porównywanymi grupami są nieistotne statystycznie.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinianu mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

10.2. Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z placebo w populacji dzieci w wieku ≥ 3 lat z całorocznym nieżytem błony śluzowej nosa

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono dodatkowo 1 nieopublikowane badanie jednoramienne oceniające efektywność furoinianu mometazonu w dawce 100 μg w populacji dzieci w wieku ≥ 3 lat z całorocznym nieżytem błony śluzowej nosa: NCT01165424 oznaczone symbolem Study P0633AM1 [33].

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę ww. badania.

Tabela 88. Charakterystyka badania Study P0633AM1

Badanie	Study P0633AM1
Ocena w skali Jadad	nd
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Metodyka	
typ badania	Jednoramienne
randomizacja	brak
zaślepienie	Brak, <i>open-label</i>
hipoteza badawcza	brak
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> - Ocena objawów nosowych (całkowita liczba punktów) – drugorzędowy punkt końcowy</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane ogółem – pierwszorzędowy punkt końcowy; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - najczęściej notowane zdarzenia niepożądane</p>
Utrata z badania	4 pacjentów nie ukończyło badania
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania	Protokół z clinicaltrial.gov Study P0633AM1 [33]
Komentarz	Badanie długoterminowe: 24 tyg.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

10.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 89. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania *Study P0633AM1*

Badanie	<i>Study P0633AM1</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 3-15 lat; objawy PAR (od umiarkowanych do poważnych); reakcja alergiczna na \geq alergen całoroczny (np. roztocza kurzu domowego).
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> współistniejąca gruźlica lub zakażenie dolnych dróg oddechowych; ostre zakażenia górnych dróg oddechowych lub ostry <i>pharyngolaryngitis</i> itp oceniony przez badacza, wymagające leczenia w momencie rozpoczęcia badania; <ul style="list-style-type: none"> ogólnoustrojowa infekcja grzybiczna; powtarzające się krwawienia z nosa; współistniejące zakażenie grzybicze w obrębie jamy nosa/zatok; nadwrażliwość na steroidy lub składnik sprayu z furoinianem mometazonu; ciężka niewydolność wątroby, nerek, serca, choroba hematologiczna, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, inne poważne choroby współistniejące; uczulenie na pyłki roślinne (cedr, cyprys japoński, brzoza, trawy, bylica, ambrozji, itd.), dla których sezon pylenia zbiega się z okresem trwania badania.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania: *Study P0633AM1*

Cecha populacji	<i>Study P0633AM1</i>
	MOM
Liczebność, N	80
Wiek, średnia w latach (SD)	9,2 (3,4)
Płeć męska, n (%)	54 (67,5)

10.2.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *Study P0633AM1*.

Tabela 91. Charakterystyka interwencji w badaniu *Study P0633AM1*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Study P0633AM1</i>	MOM	100 μ g dziennie*	Spray do nosa	24 tygodnie

*w populacji pacjentów w wieku 3-11 lat

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinianu mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

10.2.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu skuteczność kliniczną furoinianu mometazonu analizowano w oparciu o punkt końcowy: ocena objawów nosowych w ciągu 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Definicję analizowanego w badaniu punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92. Charakterystyka punktów końcowych – Study P0633AM1

Study P0633AM1		
Punkt końcowy	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Ocena objawów nosowych	Zmiana w całkowitej liczbie punktów oceniających objawy nosowe (kichanie, katar, przekrwienie/niedrożność nosa, swędzenie). Punkty w o 4-stopniowej skali (0 – brak objawów, 3= poważne objawy) sumowano	MD, SE

10.2.3.1. Ocena objawów nosowych

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Całkowita ocena objawów nosowych – Study P0633AM1

Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa, n punktów	Średnia zmiana po 24 tyg względem <i>baseline</i> (SE)
Study P0633AM1	MOM	80	bd	-4,8 [0,3]

Wartość średniej zmiany oceny objawów nosowych względem *baseline* po 24 tygodniach w badaniu Study P0633AM1 wynosiła -4,8 (SE:0,3). W badaniu nie podano wartości wyjściowej dla ocenianego punktu końcowego.

10.2.4. Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym Study P0633AM1 profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji (MOM) w populacji dzieci w wieku ≥ 3 lat z całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa oceniano w oparciu o: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie AEs ogółem oraz najczęściej notowane AEs.

10.2.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 94. Zdarzenia niepożądane ogółem – Study P0633AM1

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Study P0633AM1	MOM	80	76 (95)*

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

Częstość występowania AEs ogółem w badaniu Study P0633AM1 wynosiła 95%.

10.2.4.2. Ciężkie AEs ogółem

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 95. Ciężkie AEs ogółem – Study P0633AM1

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Study P0633AM1	MOM	80	1 (1,25)*^

*oszacowane na podstawie dostępnych danych; ^przepuklina pachwinowa

Częstość występowania ciężkich AEs w badaniu Study P0633AM1 wynosiła 1,25% i odnosiła się do przepukliny pachwinowej.

10.2.4.3. Najczęściej notowane AEs

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 96. Najczęściej notowane AEs (≥5% pacjentów) – Study P0633AM1

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Ból brzucha			
Study P0633AM1	MOM	80	6 (7,5)
Gorączka			
Study P0633AM1	MOM	80	13 (16,25)
Ostre zapalenie zatok			
Study P0633AM1	MOM	80	9 (11,25)
Ostre zapalenie migdałków			
Study P0633AM1	MOM	80	7 (8,75)
Zapalenie oskrzeli			
Study P0633AM1	MOM	80	10 (12,50)
Zapalenie nosogardzieli			
Study P0633AM1	MOM	80	41 (51,25)
Zapalenie gardła			
Study P0633AM1	MOM	80	11 (13,75)
Infekcje górnych dróg oddechowych			
Study P0633AM1	MOM	80	5 (6,25)
Wzrost poziomu kortyzolu we krwi			
Study P0633AM1	MOM	80	27 (33,75)
Kaszel			
Study P0633AM1	MOM	80	8 (10)
Krwawienie z nosa			
Study P0633AM1	MOM	80	24 (30)
Wysypka			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Study P0633AM1	MOM	80	6 (7,5)

Najczęściej notowanymi AEs w badaniu Study P0633AM1 były: zapalenie nosogardzieli (51,25%), wzrost poziomu kortyzolu we krwi (33,75%), krwawienie z nosa (30%), a także ból brzucha, gorączka, ostre zapalenie zatok, ostre zapalenie migdałków, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, kaszel i wysypka.

10.3. Analiza porównawcza efektywności klinicznej furoinianu mometazonu z placebo w populacji dorosłych z całorocznym niealergicznym nieżytem błony śluzowej nosa

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie, w którym dokonano analizy skuteczności leczenia furoinianem mometazonu w sprayu w dawce 200 µg na dobę (dawka zalecana) w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z całorocznym niealergicznym nieżytem błony śluzowej nosa u dorosłych: *Lundblad 2001* [31].

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę ww. badania.

Tabela 97. Charakterystyka badania *Lundblad 2001*

Badanie	<i>Lundblad 2001</i>
Ocena w skali Jadad	2*
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Szwecja, Dania, Finlandia, Norwegia)
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT)
randomizacja	Zastosowana (brak informacji o typie randomizacji)
zaślepienie	Podwójne zaślepienie (brak opisu)
hipoteza badawcza	<i>superiority**</i>
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik poprawy – ocena przez pacjentów (podczas okresu podwójnego zaślepienia) - pierwszorzędowy punkt końcowy - wskaźnik poprawy – ocena przez osobę przeprowadzającą badanie (podczas okresu podwójnego zaślepienia)- drugorzędowy punkt końcowy <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie - stosowanie dodatkowego leczenia (loratadyna) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - najczęstsze zdarzenia niepożądane i zaburzenia czynności życiowych
Utrata z badania	Utrata z badania wynosiła ogółem 78 pts
Źródła finansowania	Schering-Plough AB, Szwecja
Publikacje do badania	<i>Lundblad 2001</i> [31]
Komentarz	-

*badanie uzyskało 2 na 5 punktów w skali *Jadad*, co oznacza, iż próbę cechuje niskiej wiarygodność. ** Nie podano informacji wprost w badaniu - interpretacja analityka.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mamectazanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

10.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 98. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania *Lundblad 2001*

Badanie	<i>Lundblad 2001</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba punktów określająca wyciek z nosa oraz przekrwienia/niedrożności nosa ≥ 2 • Objawy o co najmniej umiarkowanym natężeniu, występujące przynajmniej 1 godzinę dziennie przez 4 dni w tygodniu w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania • Brak innych istotnych klinicznie chorób, poza catarocznym niealergicznym nieżytem błony śluzowej nosa
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Nietolerancja aspiryny oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych • Dodatnie wyniki alergicznych testów skórnych* • Zaburzenia strukturalne nosa, w tym polipy

*Panel testów dotyczył alergenów: psa, konia, kota, brzozy, tymotki, bylicy pospolitej, roztoczy, grzybów i pleśni (*Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*).

Do badania *Lundblad 2001* włączono 329 pacjentów w wieku 18-82 lata, u których średni czas trwania niealergicznego nieżytu błony śluzowej nosa wynosił 9 lat. Odsetek mężczyzn w grupie MOM i placebo wynosił odpowiednio 48% oraz 54%.

10.3.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *Lundblad 2001*.

Tabela 99. Charakterystyka interwencji w badaniu *Lundblad 2001*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Lundblad 2001</i>	MOM ————— PL	200 µg dziennie	Spray do nosa	6 tygodni

10.3.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Wskaźnik poprawy – ocena dokonywana przez pacjentów (podczas okresu podwójnego zaślepienia) - pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Wskaźnik poprawy – oceniany przez osobę przeprowadzającą badanie (podczas okresu podwójnego zaślepienia) - drugorzędowy punkt końcowy;
- Odpowiedź na leczenie;
- Stosowanie dodatkowego leczenia (loratadyna).

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 100. Charakterystyka punktów końcowych – Lundblad 2001

Punkt końcowy	Lundblad 2001	
	Definicja/Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Wskaźnik poprawy objawów (ocena przez pacjentów/badaczy podczas okresu podwójnego zaślepienia)	Podstawową zmienną skuteczności była oceny stopnia poprawy w okresie podwójnego zaślepienia (począs wizyt 2-4). Poprawę definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 1 punkt w ogólnej skali stopnia nasilenia objawów. Oceniane objawy obejmowały: wodnisty wyciek z nosa, niedrożność nosa: zatory, kichanie i swędzenie nosa. Wyniki oceniano według 4-punktowej skali nasilenia: 0=brak (bez widocznych objawów); 1=łagodne (objawy wyraźnie obecne, ale świadomość minimalna, tolerowalne); 2=umiarkowane (świadomość objawów, uciążliwe ale dopuszczalne); 3=ciężkie (objawy trudne do tolerowania, powodują zakłócenia czynności życia oraz/lub snu).	n (%)
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie oceniano według 5 punktowej skali: 1=całkowita ulga (praktycznie żadne objawy nie występują); 2=znaczna ulga (objawy znacznie się poprawiły, są obecne, ale mało uciążliwe); 3=umiarkowana ulga; 4=niewielka ulga; 5=nieskuteczność leczenia.	n (%)
Zastosowanie leczenia doraźnego	Odsetki pacjentów, którzy stosowali podczas badania leczenie doraźne (loratadynę).	n (%)

Wyniki analizowano w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (PP, per protocol analysis), czyli obejmujących tylko tych pacjentów, którzy ukończyli badanie. W grupie PP, 251 pacjentów ukończyło badanie, z czego 119 należało do grupy MOM, a 132 do grupy placebo.

10.3.3.1. Wskaźnik poprawy objawów

W próbie klinicznej Lundblad 2001 dokonano oceny wskaźnika poprawy objawów definiowanego jako redukcja o co najmniej 1 punkt w ogólnej skali nasilenia objawów. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Analizy dokonano w oparciu o dane dla populacji PP.

Tabela 101. Wskaźnik poprawy objawów – Lundblad 2001

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95%CI)	Wartość p*	GRADE
Ocena przez pacjentów (I rzędowy pkt końcowy)						
Lundblad 2001	MOM	119	69(58)	1,56	0,04	średnia
	PL	132	62(47)	(0,95;2,57)		
Ocena przez badaczy (II rzędowy pkt końcowy)						
Lundblad 2001	MOM	119	74(62)	1,91	0,01	średnia
	PL	191	61(46)	(1,16;3,17)		

* wartość p obliczona przez autorów pracy

Podany w badaniu Lundblad 2001 odsetek chorych, u których odnotowano poprawę w zakresie redukcji nasilenia/wystąpienia objawów wynosił u pacjentów w grupie MOM - 58%, w porównaniu do 47% w grupie placebo. Natomiast wskaźnik poprawy oceniany przez badaczy wynosił 62% oraz 46% odpowiednio w grupie MOM i placebo. Zgodnie z informacją podaną przez autorów uzyskana różnica jest istotna na korzyść MOM. Obliczony OR wynosi 1,91 (95% CI: 1,16;3,17). Parametr NNT wynosi 7 (95%CI:4;27), co oznacza, że lecząc 7 pacjentów MOM zamiast PL w czasie 6 tygodni u jednego dodatkowego pacjenta uda się uzyskać poprawę w zakresie objawów choroby.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub czterolecznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

10.3.3.2. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Lundblad 2001* oceniano odpowiedź na leczenie według 5 punktowej skali oceny nasilenia objawów: 1=całkowita ulga (praktycznie żadne objawy nie występują); 2=znaczna ulga (objawy znacznie się poprawiły, są obecne, ale mało uciążliwe); 3=umiarkowana ulga; 4=niewielka ulga; 5=nieskuteczność leczenia. Analizy dokonano w oparciu o dane dla populacji PP.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 102. Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny nasilenia objawów *Lundblad 2001*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	Wartość p*	GRADE
Całkowita ulga							
<i>Lundblad 2001</i>	MOM	119	11 (9)	2,59 (0,87;7,68)	-	0,09	średnia
	PL	132	5 (4)				
Znaczna ulga							
<i>Lundblad 2001</i>	MOM	119	23 (19)	1,20 (0,63;2,28)	-	0,09	średnia
	PL	132	22 (17)				
Umiarkowana ulga							
<i>Lundblad 2001</i>	MOM	119	28 (24)	1,46 (0,79;2,70)	-	0,09	średnia
	PL	132	23 (17)				
Niewielka ulga							
<i>Lundblad 2001</i>	MOM	119	13 (11)	0,46 (0,22;0,93)	-	0,09	średnia
	FLU	132	28 (21)				
Nieskuteczność leczenia (brak poprawy)							
<i>Lundblad 2001</i>	MOM	119	44 (37)	0,85 (0,51;1,41)	-	0,09	średnia
	FLU	132	54 (41)				

* wartość p obliczona przez autorów pracy

Autorzy badania podali jedynie informację, że grupa MOM wykazała większą poprawę w ogólnej ocenie stopnia nasilenia objawów nosa w porównaniu do grupy placebo, jednakże obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

10.3.3.3. Stosowanie leczenia doraźnego

W próbie klinicznej *Lundblad 2001* oceniano także stosowanie przez pacjentów leczenia doraźnego (loratadyny) w dawce 10 mg, podawanego przez lekarza na początku badania lub w razie potrzeby podczas 3 i 4 wizyty. Autorzy badania podali informację, że podczas okresu podwójnego zaślepienia, konieczność podania loratadyny była wysoka i dotyczyła 38% w grupie MOM, a 41% w grupie placebo. Jednak nie podano informacji, czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

10.3.4. Jakość życia

W analizowanym badaniu *Lundblad 2001* oceniono również jakość życia. Wśród pacjentów największą różnicę odnotowano w poprawie trudności z zasypianiem, zwłaszcza w grupie MOM. Jednak autorzy badania nie wykazali istotności statystycznej pomiędzy grupami.

10.3.5. Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym *Lundblad 2001* profil bezpieczeństwa analizowanych interwencji: MOM vs PL w populacji dorosłych pacjentów z całorocznym niealergicznym nieżytem błony śluzowej nosa oceniano w oparciu o najczęściej notowane AEs oraz zaburzenia czynności życiowych. Ze względu na brak informacji dotyczącej definicji populacji, dla której oceniono bezpieczeństwo leczenia, na potrzeby analizy statystycznej przyjęto wielkość grup odpowiadającą liczbie pacjentów randomizowanych do porównywanych ramion terapeutycznych (MOM-167/PL-162).

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 103. Najczęściej notowane AEs – *Lundblad 2001*

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
Infekcje górnych dróg oddechowych					
<i>Lundblad 2001</i>	MOM	167	46 (27,2)	0,88 (0,54;1,41)	średnia
	PL	162	49 (30,2)		
Ból głowy					
<i>Lundblad 2001</i>	MOM	167	46 (27,2)	1,02 (0,63;1,66)	średnia
	PL	162	44 (27,2)		
Krwawienie z nosa					
<i>Lundblad 2001</i>	MOM	167	21 (12,4)	2,45 (1,08;5,51)	średnia
	PL	162	9 (5,6)		
Ból gardła					
<i>Lundblad 2001</i>	MOM	167	19 (11,2)	1,47 (0,70;3,09)	średnia
	PL	162	13 (8,0)		

Autorzy badania *Lundblad 2001* podali informację, że najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanym były infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy oraz krwawienia z nosa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości większości zgłaszanych AEs pomiędzy grupami MOM i placebo. W badaniu odnotowano brak przypadków perforacji przegrody międzykomorowej nosa i grzybicy jamy ustnej. W przypadku krwawienia z nosa obliczony OR wynosi 2,45 (95%CI: 1,08;5,51). Parametr NNH wynosi 15 (95%CI:8;115), co oznacza, że lecząc 15 pacjentów MOM zamiast PL w czasie 6 tygodni u jednego dodatkowego pacjenta dojdzie do wystąpienia krwawienia z nosa.

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono badanie RCT przeprowadzone w schemacie *cross-over Meltzer 2005* [30], w którym badano preferencje pacjentów odnośnie zastosowania pojedynczych dawek furoinianu mometazonu (200 µg) i propionianu flutykazonu (200 µg) w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Badanie to z uwagi na pojedynczą dawkę analizowanej interwencji postanowiono uwzględnić w dodatkowej ocenie skuteczności.

10.4. Analiza porównawcza w zakresie ogólnej preferencji ze stosowania furoinianu mometazonu oraz propionianu flutykazonu w grupie chorych z nieżytem nosa

Zidentyfikowano jedno badanie kliniczne *Meltzer 2005* [30] stanowiące wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną przeprowadzoną w schemacie *cross-over* w populacji pacjentów z alergicznym objawowym zapaleniem błony śluzowej nosa. Celem eksperymentu było porównanie ogólnych preferencji pacjentów względem pojedynczej dawki bezzapachowego furoinianu mometazonu oraz propionianu flutykazonu (oba leki podane w postaci 2 rozpyleń do każdego otworu nosowego – całkowita dawka 200 µg) w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z umiarkowanymi objawami.

Poniżej w tabeli przedstawiono charakterystykę ww. badania.

Tabela 104. Charakterystyka badania *Meltzer 2005*

Badanie	<i>Meltzer 2005</i>
Ocena w skali Jadad	4/5*
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe**
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT)
randomizacja	Tak, randomizacja 1:1, kod wygenerowany komputerowo
Metodyka	Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>). Leki ukryte w zamkniętych pojemnikach, i podane przez osobę trzecią zaślepioną przed i w czasie podawania leku. Pacjenci i badacze pozostali zaślepieni względem zastosowanego leczenia zarówno w okresie podawania leku jak i w okresie oceny preferencji.
hipoteza badawcza	Brak danych
Oceniane punkty końcowe z zakresu skuteczności	- Ogólna preferencja pacjenta względem zastosowanego leczenia w oparciu o doznania sensoryczne; - Ocena i preferencje pacjenta względem indywidualnej terapii
Populacja ITT	Zachowana
Utrata pacjentów z badania	Brak danych
Źródła finansowania	<i>Integrated Therapeutics Group Inc. (Schering-Plough Corporation)</i>
Publikacje do badania	<i>Meltzer 2005</i> [30]

*Badanie uzyskało 4 na 5 punktów w skali Jadad z uwagi na brak danych odnośnie utraty pacjentów z badania; **5 ośrodków w Stanach Zjednoczonych

Włączone do dodatkowej oceny skuteczności badanie *Meltzer 2005* cechuje wysoka wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badanie uzyskało 4 na 5 możliwych punktów do zdobycia, poprawnie przeprowadzona i opisana randomizacja oraz zastosowanie podwójnego zaślepienia szczegółowo opisane w badaniu.

Wielkość próby oszacowano na 100 pacjentów, by z 95% prawdopodobieństwem oszacowania preferencji pacjenta względem leczenia furoinianem mometazonu były przeprowadzone z dokładnością 10%.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametin (furnianin mamezozanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

10.4.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania *Meltzer 2005*.

Tabela 105. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania *Meltzer 2005*

Badanie	<i>Meltzer 2005</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci dorośli w wieku od 18 do 65 lat z objawowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa; • Całkowita liczba punktów nasilenia objawów nosowych* (przekrwienie błony śluzowej nosa, katar, kichanie i świąd) ≤ 6 ale ≥ 2 oraz liczba punktów odnośnie przekrwienia błony śluzowej nosa ≤ 2; • Dobry stan zdrowia na wejściu do badania; • Brak obecności jakichkolwiek znaczących klinicznie zaburzeń (chorób) innych niż alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; • Pisemna zgodna na badanie.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność jakiegokolwiek poważnego stanu medycznego włączając zakażenie dróg oddechowych w okresie 2 tygodni od rekrutacji do badania, lub stanu związanego z utratą węchu i smaku w okresie 2 tygodni od rekrutacji do badania; • Stosowanie leczenia, które mogłoby spowodować zniknięcie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, włączając donosowe kortykosteroidy, doustne lub miejscowe leki obkurczające błonę śluzową nosa w okresie 1 tygodnia od rekrutacji do badania; • Stosowanie jakichkolwiek badanych leków w okresie 30 dni od włączenia do badania; • Stosowanie perfumów lub doustnych płynów do płukania w dniu badania.

*Każdy z czterech objawów nosowych był oceniany indywidualnie wg. 4-punktowej skali, gdzie 0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – poważne; Punkty z 4 indywidualnych objawów były dodawane w celu uzyskania całkowitej liczby punktów nasilenia objawów nosowych.

Szczegółową charakterystykę wyjściową wszystkich pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 106. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Cecha populacji	<i>Meltzer 2005</i>	
	MOM/FLU	FLU/MOM
Liczebność, N	50	50
Wiek, średnia w latach (SD) [zakres]	39,7 (10,65) [18 – 63]	37,6 (12,50) [18 – 65]
Płeć żeńska, n (%)	32 (64)	35 (70)
Rasa, n	Biała	39
	Czarna/ Afryko-Amerykańska	8
	Natywni Indianie Amerykańscy lub Alaskanie	1
	Azjatycka	0
	Wiellorasowa	2
Wiek, średnia w miesiącach	22,0	21,0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

łącznie 100 pacjentów włączono do badania i zrandomizowano (po 20 pacjentów z każdego ośrodka). Wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w populacji ITT. Charakterystyka pacjentów włączonych do poszczególnych sekwencji terapeutycznych była podobna zarówno pod względem cech demograficznych, jak i klinicznych. Większość pacjentów była rasy białej (77%). Do badania włączono dwa razy więcej kobiet względem mężczyzn (67% vs 33%). Średni czas trwania alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wyniósł 21,5 miesięcy.

10.4.1.2. Charakterystyka interwencji

W badaniu *cross-over Meltzer 2005* pacjentów poddano procesowi randomizacji do dwóch sekwencji terapeutycznych:

- Furoinian mometazonu (MOM) podany w postaci 2 rozpyleń po 50 µg/spray do każdego otworu nosowego (całkowita dawka 200 µg) z butelki plastikowej i następnie po 30 minutach propionian flutykazonu (FLU) podany w postaci 2 rozpyleń po 50 µg/spray do każdego otworu nosowego (całkowita dawka 200 µg) z butelki szklanej;
- Propionian flutykazonu (FLU) podany w postaci 2 rozpyleń po 50 µg/spray do każdego otworu nosowego (całkowita dawka 200 µg) z butelki szklanej i następnie po 30 minutach furoinian mometazonu (MOM) podany w postaci 2 rozpyleń po 50 µg/spray do każdego otworu nosowego (całkowita dawka 200 µg) z butelki plastikowej.

Na 10 minut przed otrzymaniem każdego leku pacjenci wykonywali czynności związane z procesem *wash-out* (czyszczenie jamy ustnej poprzez spożycie jednego niesolonego krakersa i kilka łyków wody o pokojowej temperaturze; oczyszczenie jamy nosowej poprzez wążanie próbki wełny).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *Meltzer 2005*.

Tabela 107. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu *Meltzer 2005*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Meltzer 2005</i>	MOM/FLU	MOM: 2 rozpylenia po 50 µg/spray do każdego otworu nosowego (całkowita dawka 200 µg) z butelki plastikowej; następnie po 30 minutach* FLU: 2 rozpylenia po 50 µg/spray do każdego otworu nosowego (całkowita dawka 200 µg) z butelki szklanej	Spray do nosa	Pojedyncza dawka
	FLU/MOM	FLU: 2 rozpylenia po 50 µg/spray do każdego otworu nosowego (całkowita dawka 200 µg) z butelki szklanej; następnie po 30 minutach* MOM: 2 rozpylenia po 50 µg/spray do każdego otworu nosowego (całkowita dawka 200 µg) z butelki plastikowej.		Pojedyncza dawka

*Na 10 minut przed podaniem leku stosowano procedurę związaną z procesem *wash-out*.

10.4.1.3. Skuteczność

W analizie skuteczności w badaniu *Meltzer 2005* oceniano takie parametry jak:

- ogólna preferencja pacjenta względem zastosowanego leczenia w oparciu o doznania sensoryczne na końcu dawkowania *cross-over* - pierwszorzędkowy punkt końcowy;
- ocena i preferencje pacjenta względem indywidualnych doznań sensorycznych na końcu dawkowania MOM i FLU.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Natychmiast i 2 minuty po podaniu pierwszego leku każdy pacjent wypełniał indywidualny kwestionariusz cech produktu składający się w sumie z 16 pozycji, przy użyciu skali oceny od 0-6 punktów (0 – brak, 6 – bardzo), natychmiast i 2 minuty po podaniu drugiego leku każdy pacjent ponownie wypełniał indywidualny kwestionariusz cech produktu.

Zaraz po kwestionariuszach cech produktu, każdy pacjent wypełniał ogólny kwestionariusz preferencji złożony łącznie z 18 pozycji i wskazujący preferencje na lek A lub B (13 pozycji). Dodatkowo pacjent odnotowywał swoją preferencję odnośnie każdej indywidualnej cechy sensorycznej (5 pozycji) w skali bipolarnej od 0 do 6 punktów.

Skuteczność oceniano przy zachowaniu analizy ITT.

10.4.1.4. Ocena i preferencje pacjenta względem indywidualnych doznań sensorycznych danej terapii

Istotnie większa liczba pacjentów oceniła MOM jako bezzapachowy względem FLU (60 pts vs 5 pts), $p < 0,001$. Ponadto znacząco mniej pacjentów doznało natychmiastowego smaku po MOM niż po FLU ($p = 0,002$). Również znacząco mniej pacjentów oceniło MOM jako wyciekający z nosa ($p < 0,05$).

Mniej pacjentów (brak istotności statystycznej) również doznało gorzkiego smaku, spływania do gardła i wywołania kichnięcia przy terapii MOM w porównaniu do FLU.

W ocenie 2 minuty po zastosowanym leczeniu znacząco więcej pacjentów wskazało MOM jako bezzapachowy w porównaniu do FLU (69 pts vs 10 pts, $p < 0,0001$) co potwierdziło wyniki z kwestionariusza natychmiast po zastosowaniu leczenia.

Poniżej w tabeli zebrano dostępne dane odnośnie średnich liczby punktów oceny poszczególnych terapii oraz wartości p obliczonej przez autorów badania dla porównania MOM vs FLU.

Tabela 108. Średnia liczba punktów w ocenie i preferencji pacjenta względem indywidualnych doznań sensorycznych dla danej terapii natychmiast po zastosowaniu leku i 2 minuty po jego zastosowaniu w analizowanym badaniu Meltzer 2005

Badanie	Interwencja	Średnia liczba punktów natychmiast po zastosowaniu leku	Wartość- p ^{^^}	Średnia liczba punktów 2 minuty po zastosowaniu leku	Wartość- p ^{^^}	GRADE
Zapach/woń						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	0,65	<0,0001	0,46	<0,0001	Średnia [^]
	FLU	3,05		2,43		
Natychmiastowy smak						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	0,51	0,0002	-	-	Średnia [^]
	FLU	1,10		-		
Gorzki smak						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	bd	0,24	bd	1,00	Średnia [^]
	FLU	bd		bd		
Spływanie do gardła						

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	Średnia liczba punktów natychmiast po zastosowaniu leku	Wartość- p^^	Średnia liczba punktów 2 minuty po zastosowaniu leku	Wartość- p^^	GRADE
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	bd	0,78	bd	0,81	Średnia^
	FLU	bd		bd		
Wyciekania z nosa						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	bd	<0,05	bd	0,08	Średnia^
	FLU	bd		bd		
Uczucie ukojenia						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	bd	0,03	bd	0,49	Średnia^
	FLU	bd		bd		
Wywołanie natychmiastowego kichnięcia						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	bd	0,63	-	-	Średnia^
	FLU	bd		-		
Posmak						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	-	-	bd	0,007	Średnia^
	FLU	-		bd		
Podrażnienie nosa						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	-	-	bd	0,82	Średnia^
	FLU	-		bd		
Jak uciążliwe podrażnienie nosa						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	-	-	bd	0,72	Średnia^
	FLU	-		bd		
Satysfakcja z produktu						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	-	-	bd	0,004	Średnia^
	FLU	-		bd		
Prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń						
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	-	-	1,19	0,002	Średnia^
	FLU	-		1,88		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametin (furainian mamectazanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

^Bak danych odnośnie SD umożliwiających wykonanie obliczeń;

^^Obliczenia autorów badania Meltzer 2005;

Bd- brak danych; dane przedstawione na wykresie w badaniu;

- oznacza, iż w danym kwestionariuszu nie dokonywano takiej oceny

Z wyników przedstawionych w powyższej tabeli wynika, iż istotne statystycznie różnice na korzyść leczenia MOM uzyskano dla takich ocenianych doznań jak: zapach/woń zarówno natychmiast po leczeniu, jak i 2 minuty po podaniu leku ($p < 0,0001$), natychmiastowy smak ($p = 0,0002$), wyciekanie z nosa natychmiast po leczeniu ($p < 0,05$), uczucie ukojenia ocenione natychmiast po podaniu leku ($p = 0,03$), posmak oceniony 2 minuty po podaniu leku ($p = 0,007$) oraz w ocenie satysfakcji z leczenia ($p = 0,004$) i prawdopodobieństwa stosowania się do zaleceń leczenia ($p = 0,002$).

10.4.1.5. Ogólna preferencja pacjenta względem zastosowanego leczenia w oparciu o doznania sensoryczne

Znacząco większa liczba pacjentów preferowała MOM w porównaniu do FLU w 4 z 8 indywidualnych doznań sensorycznych: zapach/woń ($p = 0,0005$), natychmiastowy smak ($p = 0,005$), posmak ($p = 0,005$) i wywołanie natychmiastowego kichnięcia ($p = 0,01$).

Nieistotne różnice, choć przemawiające na korzyść MOM odnośnie liczby pacjentów preferujących MOM w porównaniu do FLU względem: sptywania do gardła (41 pts vs 29 pts), wyciekania z nosa (39 pts vs 26 pts) i mniejszego podrażnienia (41 pts vs 24 pts).

Jedynie w ocenie ukojenia nieistotnie więcej pacjentów oceniało FLU jako preferowany w porównaniu do MOM (34 pts vs 32 pts, $p = 0,81$).

Ogółem 53% pacjentów preferowało terapię MOM w porównaniu do 34% preferujących FLU (istotność na korzyść MOM $p < 0,05$). W skali od 0 do 6 punktów, gdzie 6 punktów oznaczało silną preferencję, średnia liczba punktów dla pacjentów preferujących MOM wynosiła 4,36 vs 3,74 dla FLU.

54% pacjentów preferowałoby przepisanie MOM w porównaniu do 33% pacjentów preferujących przepisanie przez lekarza FLU (istotna statystycznie różnica na korzyść MOM, $p = 0,03$).

Odnosnie *compliance* 47% pacjentów oceniło, iż prawdopodobnie stosowałoby się do zaleceń dla leczenia MOM w porównaniu do 25% pacjentów, którzy przestrzegaliby *compliance* dla FLU ($p = 0,03$).

Dodatkowo, 52% pts poleciłoby MOM rodzinie i przyjaciołom, podczas gdy 29% pts poleciłoby FLU ($p = 0,01$).

11. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

11.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest furoinian mometazonu w postaci produktu leczniczego Nasometin® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Nasometin® (furoinian mometazonu) podawanego w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 24 września 2015 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

11.2. Zakres oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń/działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem furoinianu mometazonu (produkt leczniczy Nasometin®).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1 oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Nasometin® [28], raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: European Medicines Agency [35], Food and Drug Administration [36] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [37].

Z uwagi na specyfikę analizowanej interwencji (furoinian mometazonu) i w oparciu o inne badania kliniczne dotyczące kortykosteroidów egzogennych [Wolthers 1993, 1990], możliwe jest zaobserwowanie zdarzeń niepożądanych, które uwidaczniają się w krótkim okresie obserwacji (działanie leku na wzrost). Mając na uwadze powyższe, rozszerzono kryteria włączenia o badania RCT w schemacie *crossover*, w celu zidentyfikowania niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika. Szczegółowe kryteria kwalifikacji badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 1.3.

Działania/zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [28].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest furoinian mometazonu. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań, lecz zawężoną na jednostkę chorobową i komparatory.

11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie CHPL dla produktu Nasometin®

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla produktu Nasometin® [28] wyodrębniono ogólnoustrojowe działania niepożądane potencjalnie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu leczniczego. Każde rozpylenie produktu leczniczego Nasometin® dostarcza 50 mikrogramów furoinianu mometazonu (Mometasoni furoas) w postaci furoinianu mometazonu jednowodnego.

Podczas leczenia produktem Nasometin®, pacjenci są narażeni na działanie kortykosteroidów podawanych donosowo, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub z polipami zgłaszane działania niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń układu oddechowego, zwłaszcza krwawienia z nosa, które ustępowało samoistnie i charakteryzowało się niewielkim nasileniem. Reakcja występowała częściej niż po zastosowaniu placebo (5%), ale z podobną lub mniejszą częstością w porównaniu z aktywną kontrolą w postaci donosowych kortykosteroidów (do 15%). Częstość pozostałych zaburzeń, w tym związanych z zakażeniami i zapaleniem górnych dróg oddechowych, reakcjami anafilaktycznymi, bólem głowy, podrażnieniem błony śluzowej nosa, zwiększeniem ciśnienia śródgałkowego oraz dolegliwościami układu żołądkowo-jelitowego, była porównywalna do obserwowanej po podaniu placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono związane z leczeniem działania niepożądane ($\geq 1\%$), które zgłaszano w badaniach klinicznych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub z polipami nosa oraz niezależnie od wskazania w okresie po wprowadzeniu furoinianu mometazonu do obrotu. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 109 Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu Nasometin® w oparciu o ChPL [28]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych†		+	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i duszność			+
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		+	
Zaburzenia oka	Jaskra, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, zaćma			+
	Krwawienie z nosa*	+		
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa, odczucie pieczenia w nosie, podrażnienie błony śluzowej nosa, owrzodzenie błony śluzowej nosa		+	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Częstość nieznana
	Perforacja przegrody nosa			+
Zaburzenia żołądka i jelit	Podrażnienie gardła*		+	
	Zaburzenia smaku i węchu			+

† notowane niezbyt często przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa

*notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym dzieciom (n=49 na grupę) podawano przez jeden rok furoinian mometazonu w dawce 100 mikrogramów na dobę, nie zaobserwowano spowolnienia wzrastania. U dzieci i młodzieży częstość działań niepożądanych odnotowanych w badaniach klinicznych [np. krwawienie z nosa (6%), ból głowy (3%), podrażnienie nosa (2%) i kichanie (2%)] była porównywalna z placebo. Ogólna częstość działań niepożądanych u pacjentów leczonych z powodu polipów nosa i pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa była podobna.

11.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL

Na stronie FDA, EMA i URPL nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Nasometin®.

11.5. Wpływ leczenia furoinianem mometazonu na wzrost/metabolizm kostny u dzieci

Zgodnie z wytycznymi HTA [1], dane dotyczące poszerzonej oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań RCT, włączonych wcześniej do analizy skuteczności, często nie są wystarczające z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji lub zbyt małej liczby pacjentów do nich włączonych. A zatem, kryteria włączenia badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji badań RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

Z uwagi na specyfikę analizowanej interwencji (furoinian mometazonu) i w oparciu o inne badania kliniczne dotyczące kortykosteroidów egzogennych [Wolthers 1993, 1990], możliwe jest zaobserwowanie zdarzeń niepożądanych, które uwidaczniają się w krótkim okresie obserwacji (działanie leku na wzrost bardziej uwidocznione w krótkim okresie obserwacji). Mając na uwadze powyższe, do dodatkowej oceny bezpieczeństwa postanowiono włączyć badania RCT w schemacie *cross-over*, które były wykluczone z analizy głównej niniejszego przeglądu, w celu zidentyfikowania dodatkowych zdarzeń niepożądanych.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono randomizowane badanie kliniczne *Agertoft 1999* [29], przeprowadzone na populacji dzieci w schemacie *cross-over* z krótkim horyzontem czasowym (4 tyg.), w którym porównywano bezpieczeństwo furoinianu mometazonu (w dawkach 100 µg oraz 200 µg) vs budezonidu w dawce 400 µg vs PL w leczeniu dzieci z nieżytem błony śluzowej nosa.

11.5.1. Badanie Agertoft 1999

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo jedno, opublikowane pierwotne badanie kliniczne z randomizacją Agertoft 1999 [29], którego celem było zbadanie wpływu leczenia donosowym furoinianem mometazonu (MOM) w dawce 100 µg i 200 µg oraz budezonidem (BUD) w dawce 400 µg stosowanym raz dziennie, na szybkość liniowego wzrostu kończyn dolnych w krótkim okresie czasu u dzieci z całorocznym, sezonowym lub obu typów alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Badanie Agertoft 1999 stanowiło randomizowaną próbę kliniczną z grupą kontrolną placebo, przeprowadzoną w schemacie *cross-over* (na 4 sposoby) z podwójnym zaślepieniem i podwójnym maskowaniem. Całkowity okres trwania badania wynosił 14 tygodni. Po 3-dniowym okresie *run-in* przeprowadzono losową alokację dzieci do danej sekwencji terapeutycznej, która obejmowała podawane donosowo raz dziennie: MOM 100 µg, MOM 200 µg, BUD 400 µg i PL (każda interwencja podawana przez 2 tygodnie, po których każdorazowo następował 2-tygodniowy okres *wash-out*). Autorzy przeprowadzili ocenę wzrostu kończyn dolnych dla porównań: MOM 100 µg/d vs MOM 200 µg/d, MOM 100 µg/d vs BUD 400 µg/d, MOM 100 µg/d vs PL, MOM 200 µg/d vs BUD 400 µg/d, MOM 200 µg/d vs PL oraz BUD 400 µg/d vs PL w 2-tygodniowych okresach obserwacji i leczenia. Ostatnie porównanie nie było rozważane z uwagi na nieadekwatną interwencję.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę ww. badania.

Tabela 110. Charakterystyka badania Agertoft 1999

Badanie	Agertoft 1999	
Ocena w skali Jadad	4*	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe**	
Metodyka	typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMIIT)
	randomizacja	Tak, brak informacji o przeprowadzonej metodzie randomizacji
	zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>) oraz podwójne maskowanie (<i>double-dummy</i>). Interwencje podawane donosowo rano (1 rozpylenie/otwór nosowy MOM lub PL oraz 2 rozpylenia/otwór nosowy BUD lub PL)
	hipoteza badawcza	Brak danych (badanie zaprojektowane pod ocenę bezpieczeństwa)
Oceniane punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa	Szybkość wzrostu kończyn dolnych, utrata pacjentów z badania z powodu AEs, AEs, parametry życiowe i laboratoryjne	
Populacja ITT	Zachowana	
Utrata pacjentów z badania	Podano – żaden z pacjentów nie przerwał badania	
Źródła finansowania	bd	
Publikacje do badania	Agertoft 1999 [29]	

bd-brak danych; *Badanie uzyskało 4 na 5 punktów w skali Jadad z uwagi na brak opisu metody randomizacji, a więc cechuje go wysoka wiarygodność; **Ośrodek zlokalizowany w Danii

Włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badanie Agertoft 1999 cechuje umiarkowana wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badanie uzyskało 3 na 5 możliwych punktów do zdobycia, z uwagi na brak opisu metody randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mamezatanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Wielkość próby oszacowano na podstawie wcześniejszych doniesień badawczych, w których łączne odchylenie standardowe wzrostu dolnej kończyny wynosiło w przybliżeniu 0,015 mm/d. Na tej podstawie do badania należałoby włączyć 20 pacjentów, by z mocą statystyczną 90% wykryć różnice na poziomie 0,015 mm/d odnośnie tego punktu końcowego. Do badania włączono 22 pacjentów, a zatem oszacowana wielkość próby została osiągnięta.

11.5.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania *Agertoft 1999*.

Tabela 111. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania *Agertoft 1999*

Badanie	<i>Agertoft 1999</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pediatryczni (dzieci) w wieku od 7-12 lat z klinicznie zdiagnozowanym od co najmniej 1 roku sezonowym, całorocznym lub obu typów alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa; • zweryfikowana pozytywna reakcja skóry badana testem punktowym w poprzednim roku; • dzieci nie znajdujące się w okresie dojrzewania płciowego (faza 1 w skali Tannera); • pisemna zgodna na badanie od dzieci i rodziców.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek nieprawidłowości strukturalne nosa włączając polipy nosa lub zaznaczone odchylenia przegrody nosowej, które znacząco wpływają na przepływ powietrza w nosie; • jakiegokolwiek atroficzne lub przewlekłe ropne wycieki z nozdrzy; • klinicznie zdiagnozowana ostra lub przewlekła infekcja zatok; • leczenie doustnymi lub w postaci inhalacji glikokortykosteroidami podczas miesiąca przed włączeniem do badania; • terapia w czasie trwania badania jakimikolwiek innymi lekami za wyjątkiem agonistów beta2 w postaci inhalacji w razie potrzeby; • stosowanie steroidów donosowych i do oka 2 tygodnie przed wizytą skryningową; • stosowanie silnych kortykosteroidów dermatologicznych przez miesiąc przed wizytą skryningową; • stosowanie astemizolu oraz domięśniowo lub śródstawowo kortykosteroidów przez 3 miesiące przed wizytą skryningową.

Szczegółową charakterystykę wyjściową wszystkich pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 112. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Cecha populacji	<i>Agertoft 1999</i>
Liczebność, N	22
Wiek, średnia w latach (zakres)	10,1 (7-12)
Płeć chłopcy/dziewczynki, n	12/10
Wysokość, średnia w cm (zakres)	141,73 (121-160)
Masa ciała, średnia w kg (zakres)	38 (23 – 55)
Czas trwania sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa (N=15), średnia w latach (SD)	4,5 (2,56)
Czas trwania całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa (N=7), średnia w latach (SD)	5,3 (2,93)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

łącznie 22 dzieci rasy białej (12 chłopców i 10 dziewczynek) w wieku od 7 do 12 lat włączono do badania. U 15 dzieci z sezonowym zapaleniem błony śluzowej nosa czas trwania choroby wynosił 4,5 lata, a u 7 dzieci z całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa czas trwania choroby wynosił 5,3 lata. Wszystkie włączone do badania dzieci miały towarzyszącą łagodną astmę, która wymagała jedynie leczenia inhalowanymi, krótko działającymi agonistami beta2 w razie potrzeby.

11.5.1.2. Charakterystyka interwencji

W badaniu *cross-over Agertoft 1999* interwencje: MOM 100 µg, MOM 200 µg, BUD 400 µg i PL rozpoczęto podawać po 3-dniowym okresie *run-in*, po którym przeprowadzono randomizację do czterech sekwencji podawania leków. Każde leczenie podawano przez okres 2 tygodni, po którym następował 2-tygodniowy okres *wash-out*, zatem u każdego pacjenta całkowity okres obserwacji wynosił 14 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *Agertoft 1999*.

Tabela 113. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu *Agertoft 1999*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Agertoft 1999</i>	MOM 100 µg	1 rozpylenie na każdy otwór nosowy o łącznej dawce 100 µg podawane rano	Spray do nosa	2 tygodnie
	MOM 200 µg	1 rozpylenie na każdy otwór nosowy o łącznej dawce 200 µg podawane rano		2 tygodnie
	BUD 400 µg	2 rozpylenia na każdy otwór nosowy o łącznej dawce 400 µg podawane rano		2 tygodnie
	PL	1 rozpylenie na każdy otwór nosowy dla MOM PL i 2 rozpylenia na każdy otwór nosowy dla BUD PL podawane rano		2 tygodnie

Każdy pompka ze sprayem do nosa była poddana próbie, w celu zaobserwowania odpowiedniej mgiełki – procedurę tę przeprowadzano w klinice zaraz przed każdym leczeniem w celu poinstruowania dziecka i rodzica o poprawnej technice dostarczania leku do nozdrzy. Pierwsza dawka badanej interwencji była podawana w klinice pod nadzorem lekarza, a dodatkowo na każdej wizycie sprawdzano poprawność techniki podawania leku.

W razie potrzeby podawano pacjentom inhalację agonisty beta2, co było związane z łagodną astmą występującą u wszystkich dzieci w badaniu. W czasie trwania badania nie podawano żadnych innych dodatkowych leków.

W badaniu odnotowano, iż 1 dziecko pominęło 2 dawki MOM 100 µg podczas ostatnich 2 tygodni leczenia. Przegląd dzienników leczenia wskazał, iż u pozostałych dzieci badane interwencje podawano w czasie trwania badania zgodnie z zaleceniami (*compliance*).

Objawy sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa niemożliwe do zniesienia były leczone syropem loratadyny (dzieci z wagą <30 kg w dawce 5 mg, a u dzieci o wadze 30 kg i więcej stosowano 10 mg syropu).

11.5.1.3. Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa w badaniu *Agertoft 1999* analizowano na podstawie oceny takich parametrów jak:

- szybkość wzrostu kończyn dolnych w 2 tygodniowym okresie obserwacji;
- przerwanie badania z powodu wystąpienia AEs;

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

- zdarzenia niepożądane (AEs);
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Pomiary prawej kończyny dolnej przeprowadzano na początku i końcu każdego z 4 okresów leczenia przy użyciu knemometru. Wszystkich pomiarów dokonywała ta sama przeszkolona pielęgniarka, która nie odnosiła wyników do tych uzyskanych na poprzedniej wizycie. Pomiarów dokonywano po południu między 13 i 20 i zawsze o tej samej porze. Nie dozwolone było wykonywanie ćwiczeń przez 2 godziny przed wizytą. Po przybyciu do kliniki dzieci odpoczywały 10 minut przed 4-krotnym pomiarem długości dolnej kończyny. Po kolejnych 10 minutach odpoczynku kolejna sesja 4 pomiarów była przeprowadzana. Jeden z 4 wyników o największym odchyleniu z każdej sesji pomiarów był pomijany, zatem długość dolnej kończyny w danym dniu była obliczana jako średnia 3 pozostałych pomiarów każdej sesji.

Dodatkowo przeprowadzano pomiary wysokości (stadiometr Harpendera), temperatury ciała, ciśnienia krwi, szybkości pulsu, a także rutynowo badania krwi oraz badanie fizykalne i nosa.

Szybkość wzrostu kończyn dolnych

Błąd techniczny knemometru (średnia SD z 3 kolejnych pomiarów długości kończyny dolnej) wynosił 0,07 mm.

Autorzy podają, iż średnia szybkość wzrostu kończyny dolnej wynosi: 0,35 dla PL, 0,58 dla MOM 100 µg, 0,48 dla MOM 200 µg i 0,37 dla BUD 400 µg. Nie odnotowano różnic pomiędzy wynikami w grupie dzieci otrzymujących najpierw furoinian mometazonu a potem budezonid, a wynikami w grupie dzieci otrzymujących najpierw budezonid a następnie furoinian mometazonu. Natomiast odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy indywidualnymi lekami w szybkości wzrostu kończyny dolnej w 2-tygodniowych okresach obserwacji.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki otrzymane przez autorów badania.

Tabela 114. Różnica średnich oraz wartość p dla oceny szybkości wzrostu kończyny dolnej w 2-tygodniowym okresie obserwacji i leczenia; MOM 100 vs BUD 400, MOM 100 vs PL, MOM 200 vs BUD 400 i MOM 200 vs PL (Agertoft 1999)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI) [^]	Wartość p	GRADE
MOM 100 vs BUD 400						
<i>Agertoft 1999</i>	MOM 100	22	1,16 (0,67)	0,44 (0,04; 0,83)	0,033	Średnia*
	BUD 400	22	0,73 (0,61)			
MOM 100 vs PL						
<i>Agertoft 1999</i>	MOM 100	22	1,16 (0,67)	0,46 (0,06; 0,86)	0,024	Średnia*
	PL	22	0,69 (0,70)			
MOM 200 vs BUD 400						
<i>Agertoft 1999</i>	MOM 200	22	0,95 (0,79)	0,21 (-0,20; 0,61)	0,311	Średnia*
	BUD 400	22	0,73 (0,61)			
MOM 200 vs PL						

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)^	Wartość p	GRADE
Agertoft 1999	MOM 200	22	0,95 (0,79)	0,23 (-0,17; 0,63)	0,258	Średnia*
	PL	22	0,69 (0,70)			

*Badanie typu cross-over,

^wynik obliczony przez autorów badania

Na podstawie kalkulacji wykonanych przez autorów badania uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy indywidualnym leczeniem MOM 100 a BUD 400 oraz MOM 100 a PL. Różnice średnich zmian dla tych dwóch porównań w ocenie szybkości wzrostu kończyny dolnej ocenianego w okresie 2-tygodniowym leczenia wynosiły odpowiednio: 0,44 (0,04; 0,83) i 0,46 (0,06; 0,86) i wykazały istotność statystyczną na korzyść MOM 100 µg/d (p=0,033 i p=0,024 odpowiednio dla MOM 100 vs BUD 400 i MOM 100 vs PL).

Przerwanie badania (z powodu AEs)

W badaniu Agertoft 1999 żadne z dzieci nie przerwało badania – wszystkich 22 pacjentów ukończyło próbę.

Autorzy dodają również, iż żadne z dzieci nie przerwało badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane

Podczas każdej z 4 analizowanych terapii (MOM 100 µg, 200 µg), BUD 400 µg i PL zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstotliwością: 12 pts (PL), 10 pts (MOM 100 µg), 7 pts (MOM 200 µg) i 10 pts (BUD 400 µg). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaliczono kaszel, ból głowy i zapalenie gardła. Autorzy dodają, iż podczas trwania badania nie zaobserwowano żadnych niezwykłych lub niespodziewanych AEs.

Poniżej w tabeli zestawiono porównania ocenianych interwencji w ocenie wystąpienia AEs w 2 tygodniowym okresie leczenia daną interwencją.

Tabela 115. Liczba i odsetek wystąpienia AEs wraz z obliczony ilorazem szans wystąpienia AEs dla porównań: MOM 100 vs BUD 400, MOM 100 vs PL, MOM 200 vs BUD 400, MOM 200 vs PL– Agertoft 1999

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
MOM 100 vs BUD 400						
Agertoft 1999	MOM 100	22	10 (45)	1,00 (0,31; 3,28)	-	Średnia*
	BUD 400	22	10 (45)			
MOM 100 vs PL						
Agertoft 1999	MOM 100	22	10 (45)	0,69 (0,21; 2,28)	-	Średnia*
	PL	22	12 (54)			
MOM 200 vs BUD 400						
	MOM 200	22	7 (32)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<i>Agertoft 1999</i>	BUD 400	22	10 (45)	0,56 (0,16; 1,91)	-	Średnia*
MOM 200 vs PL						
<i>Agertoft 1999</i>	MOM 200	22	7 (32)	0,39 (0,11; 1,33)	-	Średnia*
	PL	22	12 (54)			

*Badanie w schemacie *cross-over*

W żadnym z rozpatrywanych powyżej porównań nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w ocenie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem.

Parametry laboratoryjne i życiowe

Autorzy badania *Agertoft 1999* donoszą, iż nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości w wartościach parametrów laboratoryjnych i życiowych podczas trwania badania.

11.6. Porównanie bezpieczeństwa furoinianu mometazonu na tle innych (w tym refundowanych) GKS stosowanych donosowo

11.6.1. Biodostępność poszczególnych GKS różni się

Jednym ze składowych profilu bezpieczeństwa donosowych GKS jest ich biodostępność ogólnoustrojowa [38]. Niska biodostępność leku wiąże się z mniejszym oddziaływaniem na ogół systemu, co skutkuje wyższym profilem bezpieczeństwa [38, 40]. Parametrami wpływającymi na biodostępność są między innymi: absorpcja leku z błony śluzowej nosa, stopień wchłaniania z błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz metabolizmu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę [38].

W Polsce spośród dostępnych donosowych preparatów GKS o miejscowym działaniu, zwraca się uwagę na furoinian mometazonu oraz flutykazon furoinianu, które według badań wykazują podobną względem siebie i jednocześnie najniższą biodostępność wśród steroidów donosowych. **Dla donosowej postaci furoinianu mometazonu zaraportowano biodostępność poniżej 1,0%, a dla flutykazonu poniżej 2% [43, 46, 45].** Jak podaje Sastre i in. najniższą biodostępność wynoszącą <0,1% posiada furoinian mometazonu, kolejno plasuje się furoinian flutykazonu dla którego biodostępność wynosi <0,5%, podczas gdy dla propionianu flutykazonu biodostępność oszacowano na poziomie <1,0% [45]. Doniesienia z publikacji Roberts wskazują, iż biodostępność wymienionych GKS jest mniejsza lub równa 0,5% zastosowanej dawki, natomiast starsze donosowe GKS, w tym budezonid oraz dipropionian beklometazonu wykazują biodostępność powyżej 33% [42, 44, 48].

W badaniach eksperymentalnych bezpośrednio porównujących biodostępność MOM vs PLU, nawet w przypadku zwiększonej dawki (2400 µg/dobę) furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu, dowiedziono niską wykrywalność w surowicy krwi. Biodostępność wynosiła 0,42% odpowiednio dla FLU oraz 0,46% dla MOM [44,45].

Nie bez znaczenia pozostaje fakt, iż cząsteczki estru furoinianu charakteryzują się wysoką lipofilnością, dzięki czemu są łatwo absorbowane przez nabłonek nosa oraz wychwytywane przez fosfolipidy błon komórkowych. Wpływa to na ich niską dostępność ogólnoustrojową oraz poprawę właściwości farmakokinetycznych. Tym samym zwiększając jednocześnie ich efektywność leczniczą dzięki znikomym działaniom niepożądanym [39, 40].

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 116. Zestawienie ogólnoustrojowej biodostępności dla poszczególnych donosowych oraz doustnych glikokortykosteroidów [38, 45]

GKS	Biodostępność (%)	
	Donosowa (%)	Doustna (%)
Cyklezonid	<1	<1
Flutykazon	<1	<1
Mometazon	<1	<1
Triamcynolon	-	10,6
Budezonid	34	11
Beklometazon	44	41
Flunizolid	49	21

11.6.2. Wpływ na HPA

Jednym z poważniejszych zaburzeń wywołanych przyjmowaniem GKS jest zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA). Szkodliwe działanie polega na zmniejszeniu wytwarzania adrenokortykotropiny, czego następstwem jest zaburzenie wydzielania kortyzolu, doprowadzającym do nieodwracalnego zaniku nadnerczy [38, 45]. Wpływ terapii GKS na oś HPA zależy przede wszystkim od wielkości i częstotliwości dawki leku, czasu leczenia, a także drogi podania leku oraz pory dnia [38]. W większości badań nie stwierdzono istotnego zmniejszenia stężenia kortyzolu wydalanego z moczem oraz hamującego wpływu na oś HPA [38, 41, 45]. Dowiedziono, że zarówno pora dnia jak i dawka leku nie oddziałuje na zmniejszenie stężenia kortyzolu w moczu oraz zahamowanie osi HPA [38]. Przy czym, znaczne przekroczenie rekomendowanych dawek GKS wiąże się z obniżeniem stężenia kortyzolu w moczu. Jednak w przypadku furoinianu mometazonu, jak wykazano w jednym z badań, podanie dawki 20-krotnie przekraczającej stosowane dawki (1-4 mg) nie wpłynęło istotnie na stężenie kortyzolu w osoczu i moczu po 24 godzinnych pomiarach. Podobnie nie odnotowano niepożądanego działania w przypadku 5 tygodniowego zastosowania 200 µg/dobę furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu zarówno w dawkach 200 µg/dobę oraz 400 µg/dobę. Roczne badanie przeprowadzone wśród dzieci przyjmujących donosowo 100 µg/dobę furoinianu mometazonu, nie wykazało hamującego wpływu na oś HPA [29]. Również 7-dniowa terapia furoinianem mometazonu w dawce 200 µg/dobę nie skutkowała zmianami w stężeniu kortyzolu w osoczu oraz moczu u dzieci w wieku od 6 do 12 lat, a także u dzieci w wieku 3 do 5 lat (po 14 dniowej terapii)[38]. Obecnie stwierdza się, że stosowanie terapeutycznych dawek nowszych donosowych GKS (mometazon, flutykazon) nie wywiera istotnego wpływu na funkcjonowanie osi HPA [38, 45].

Jako najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z donosowymi GKS wskazuje się krwawienie z nosa, a także podrażnienie gardła, suchość nosa oraz pieczenie i kłucie [45]. W tabeli numer poniżej przedstawiono częstość występowania niekorzystnych objawów u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa oraz polipami nosa, w zależności od stosowanej terapii GKS lub placebo [45].

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 117. Zestawienie najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych z zastosowaniem donosowych kortykosteroidów

Działania niepożądane	GKS					
	MOM	FLU	FF	BUD	BDP	TAA
Alergiczny nieżyt nosa						
Krwawienie z nosa	MOM: 12-12,7% BDP: 9,4% PL: 8%	FLU: 2-19% Montelukast: 1% PL: 4-8%	FF: 4-20% PL: 4-8%	NA	BDP: 20% PL: 27%	TAA: 2,7-7% PL: 1% FLU: 4,8%
Pieczenie/podrażnienie nosa	MOM: 8% PL: 6%	FLU: 1-4% PL: 0%	NA	NA	BDP: 2-8% PL: 2-14%	NA
Kichanie	MOM: 0-4,2% BDP: 1,2% PL: 2%	NA	NA	NA	BDP: 0% PL: 10%	NA
Kaszel	NA	NA	NA	BUD: 5,1% PL: 0%	BDP: 0% PL: 4%	TAA: 0,7% PL: 2,0%
Zapalenie gardła	MOM: 0-7,2% BDP: 5,9% PL: 2%	FLU: 3% Montelukast: 2%	FF: 5-6% PL: 5%	NA	BDP: 9-10% MOM: 6% PL: 5-9%	0,7-15% Aktywny komparator: 2,7-9%
Przewlekłe zapalenie zatok/Polipy nosa						
Krwawienie z nosa	MOM: 4-13,7% PL: 4,2-5%	FLU: 1-19% PL: 0-4%	NA	NA	BDP(QD): 46,2% BDP(BID): 43,8% Brak PL	NA
Pieczenie/podrażnienie nosa	MOM: 0-2% PL: 0-2%	FLU: 0% PL: 1,8%	NA	NA	BDP(QD): 3,85% BDP(BID): 3,13-9,38% Brak PL	NA
Zapalenie gardła	MOM: 0-2,6% PL: 1-5,6%	NA	NA	BUD: 3,37% PL: 4,7%	BDP(QD): 3,85% BDP(BID): 0% Brak PL	NA
Kichanie	NA	FLU: 3,7% PL: 1,8%	NA	NA	NA	NA

MOM- mometazon furoinianu, FLU- flutykazon propionianu, FF- flutykazon furoinianu, BDP-dipropionian beklometazonu, BUD-budezonid, TAA-Tryamcynolon octanu, PL- placebo, NA- nie analizowano, RS- zapalenie zatok przynosowych, QD-raz dziennie, BID-dwa razy dziennie.

11.6.3. Metaplazja nabłonka błony śluzowej nosa

W większości badań klinicznych częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem krwawień z nosa) w grupach przyjmujących donosowe GKS była porównywalna lub nieznacznie wyższa od placebo. W znacznej części przypadków objawy były łagodne i przemijające. Krwawienie z nosa jest częstym problemem wśród niektórych pacjentów. W populacji ogólnej, częstość występowania krwawień niezwiązanych z lekami waha się od 7,6% do 15,8% [45]. Badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazały, że przyjmowanie donosowych GKS skutkowało krwawieniem nosa u 9% pacjentów (spośród 126) po 3 miesięcznej terapii. Jednak ze względu na brak znacznych różnic w częstotliwości krwawień pomiędzy grupami placebo a aktywną terapią GKS w analizowanych badaniach klinicznych, przypuszcza się, że przyczyną krwawienia mogą być drobne urazy przegrody nosowej spowodowane niewłaściwym użyciem aplikatora [45].

W badaniach dotyczących wystąpienia miejscowych działań niepożądanych dowiedziono, iż stosowanie furoinianu mometazonu oraz propionianu flutykazonu przez 12 miesięcy nie przyczyniło się do atrofii oraz metaplazji nabłonka błony śluzowej nosa [45]. Wysoki profil bezpieczeństwa oraz dobrą skuteczność furoinianu mometazonu wykazano także w badaniach dotyczących leczenia zmian polipowatych, przy zastosowaniu zwiększonych dawek leku.

Również w odniesieniu do wpływu donosowych GKS na wzrost oraz metabolizm tkanki kostnej u dzieci, nie wykazano istotnych zaburzeń [45]. W jednych z krótkoterminowych badań, podawanie furoinianu mometazonu w dawce 100 µg/dobę skutkowało szybszym wzrostem w porównaniu z grupą otrzymującą budesonid oraz placebo [38]. Podobnie w badaniach wykorzystujących stadiometrię (pomiar w pozycji stojącej) do oceny zmian w dłuższym przedziale czasu, nie odnotowano zahamowania wzrostu u dzieci (3-9 lat) przyjmujących przez rok dawkę 100 µg/dobę furoinianu mometazonu [48]. Nie stwierdzono również spowolnienia wzrostu w grupie 150 dzieci (3,5-9 lat) otrzymujących propionian flutykazonu w dawce 200 µg/dobę [38]. Doniesienia naukowe potwierdzają przypuszczenia, że stosowanie donosowych GKS o mniejszej biodostępności, jak furoinian mometazonu i propionian flutykazonu, wiąże się z mniejszym stopniem zahamowania wzrostu w porównaniu do leków o większej biodostępności (np. beklometazon) [40, 38, 45].

11.6.4. Ryzyko jaskry i zaćmy

Jednym z działań niepożądanych przyjmowania GKS są zaburzenia ze strony oczu, w tym ryzyko zaćmy oraz jaskry [38, 45]. Wykazano, że wśród pacjentów przyjmujących GKS donosowo, częstość występowania zaćmy była istotnie mniejsza od grupy stosującej GKS ogólnie [38]. Jednocześnie należy zaznaczyć, że wśród odnalezionych badań dotyczących związku GKS z ryzykiem zaćmy, pacjenci przyjmowali beklometazon [38]. W przypadku jaskry, niekorzystne oddziaływanie GKS dospojówkowych związane jest z podnoszeniem ciśnienia śródgałkowego]. Jednak liczne badania z zastosowaniem donosowych GKS nie potwierdziły zwiększonego ryzyka wśród leczonych pacjentów [38]. Wykazano wzrost ryzyka jedynie w grupie stosującej wziewne GKS w zwiększonych dawkach (>1600 µg/dobę). Podobnie jak w przypadku zaćmy, wśród badań, w których dowiedziono zwiększonego ryzyka jaskry, przyjmowanym GKS był beklometazon. Należy podkreślić, iż badanie związku ryzyka zaćmy oraz jaskry z przyjmowaniem donosowych GKS wymaga dalszych obserwacji [38].

Podsumowując, profil bezpieczeństwa donosowych GKS został potwierdzony w licznych badaniach klinicznych, gdzie niejednokrotnie dokonywano oceny bezpieczeństwa podawania substancji w warunkach ekstremalnych (zwiększona dawka, długotrwałe leczenie, specyficzna populacja). Cząsteczka furoinianu mometazonu charakteryzuje się najniższą biodostępnością, a jej grupa boczna będąca estrem furoinianu posiada własności lipofilne, które z jednej strony zapewniają lepszą adhezję substancji do nabłonka nosa, z drugiej zapewniają mniejszą biodostępność dzięki, czemu ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych zostało praktycznie zminimalizowane do zera. Dlatego też obecnie furoinian mometazonu uznawany jest za jeden z najbardziej bezpiecznych GKS i z powodzeniem może być stosowany zarówno u dorosłych jak również u małych dzieci.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Podobne wnioski wyciągnęli autorzy cytowanej przez AOTMiT pracy *Schafer 2011* [52], gdzie przeprowadzono analizę porównawczą m.in. bezpieczeństwa GKS stosowanych donosowo wśród chorych z nieżytem nosa, wyniki wskazują, iż najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa (side effects score) wykazuje furoinian mometazonu, następnie tyamcynolon i propionian flutykazonu, najbardziej niekorzystny - budezonid.

12. WNIOSKI

12.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Alergiczny nieżyt nosa (w tym postać sezonowa/całoroczna)

Wyniki przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej w oparciu o dane z badań najwyższej wiarygodności, wskazują, iż leczenie MOM w dawce 200 µg/d charakteryzuje się zbliżoną skutecznością jak leczenie FLU podawanym w dawce 200 µg/d w grupie chorych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.

Profil bezpieczeństwa furoinianu mometazonu w porównaniu z propionianem flutykazonu podawanych w dawce 200 µg /d w grupie chorych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa w świetle dostępnych danych uznano za porównywalny.

W grupie pacjentów dorosłych z całorocznym nieżytem nosa zastosowanie furoinianu mometazonu w dawce 200 µg/d pozwala na uzyskanie nieznacznie większej redukcji nasilenia objawów ze strony nosa w porównaniu z propionianem flutykazonu podawanym w analogicznej dawce. Ponadto chorzy leczeni MOM nieznacznie rzadziej korzystali z opcji leczenia doraźnego (loratadyna) (54% vs 57%), a średnia liczba dni bez objawów choroby była również nieznacznie niższa w grupie MOM w porównaniu z grupą chorych leczonych FLU (10 dni vs 11 dni). Ponadto, ogólna kondycja pacjentów poddanych leczeniu MOM w dawce 200 µg/d w ocenie lekarzy była istotnie lepsza niż chorych poddanych leczeniu FLU w analogicznej dawce.

W grupie pacjentów dorosłych z całorocznym alergicznym nieżytem nosa podanie MOM w dawce 200 µg/d związane było z nieznacznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą chorych poddanych leczeniu FLU w dawce 200 µg/d. Szansa występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie MOM w dawce 200 µg/d stanowiła jedynie 80% tej częstości w grupie FLU podawanym w dawce 200 µg/d. Podobnie chorzy leczeni MOM w dawce 200 µg narażeni byli na nieznacznie niższe ryzyko występowania następujących zdarzeń niepożądanych: kaszel, katar, krwawienie z nosa, nieżyt nosa, podrażnienie nosa oraz bóle i zawroty głowy a także ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W populacji dzieci z całorocznym nieżytem nosa podanie MOM w dawce 100 µg/d związane było z istotnie większą poprawą w zakresie redukcji nasilenia objawów nosowych w porównaniu z grupą przyjmująca FLU w dawce analogicznej. Uzyskane efekty terapeutyczne znalazły swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia u dzieci poddanych terapii furoinianem mometazonu. Brak jest obecnie danych przedstawiających bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji w tej grupie chorych.

Niealergiczny całoroczny nieżyt nosa

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną MOM vs FLU w populacji chorych z niealergicznym nieżytem nosa. Autorzy niniejszej analizy w ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowali jedno badanie RCT porównujące efektywność kliniczną MOM v PLC w omawianym wskazaniu. Wyniki tego badania wskazują, iż zastosowanie MOM w porównaniu z PLC pozwala na znamienne statystycznie redukcję nasilenia objawów nosowych w grupie chorych leczonych furoinianem mometazonu oraz nieznacznie poprawia jakość ich życia. Podsumowując, furoinian mometazonu jest zatem lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu niealergicznej postaci nieżytów błony śluzowej nosa.

Populacja dzieci od 3 roku życia z alergicznym nieżytem nosa

Furoinian mometazonu jest jedynym refundowanym GKS, którego wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów od 3 roku życia (wskazanie rejestracyjne dla propionianu flutykazonu dotyczy leczenia dzieci od 4 roku życia). Decyzja o poszerzeniu wskazania rejestracyjnego dla młodszych dzieci, została podjęta w oparciu o pozytywne wyniki badań klinicznych w tej grupie chorych, które wskazały iż leczenie furoinianem mometazonu jest nie tylko

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

skuteczne, gdyż zapewnia znaczącą redukcję objawów ze strony nosa i oczu w porównaniu z placebo lecz przede wszystkim jest terapią dobrze tolerowaną przed małych pacjentów. Profil bezpieczeństwa furoinianu mometazonu w tej grupie chorych nie różnił się od profilu bezpieczeństwa obserwowanego w grupie placebo.

Polipy nosa

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania furoinianu mometazonu podawanego w formie spray`u w dawce 200 µg/d zarówno w porównaniu z propionianem flutykazonu podawanym w formie spray`u w dawce 400 µg/d jak i w formie kropli do nosa w dawce 400/800 µg/d u pacjentów dorosłych. Obie porównywalne interwencje cechowały się zbliżoną skutecznością w redukcji wielkości/powierzchni polipów, podobnie również wpływały na zwiększenie drożności/przepływu powietrza przez otwory nosowe, redukując również samo nasilenie objawów towarzyszących w tym kataru.

Częstość występowania obserwowanych zdarzeń niepożądanych była podobna pomiędzy porównywanymi grupami. Nieznacznie niższą częstość występowania w grupie MOM w porównaniu z grupą FLU obserwowano dla zdarzeń niepożądanych ogółem, utraty z badania (w tym powodu AE) oraz krwawienia z nosa oraz infekcji dróg oddechowych, jednakże obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

12.2. Preferencje pacjenta wpływające na *compliance* terapeutyczny leczenia

Wyniki badania oceniającego preferencje pacjentów leczenia, w którym porównywano furoinian mometazonu z propionianem flutykazonu (oba w dawce 200 µg/d) w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, wskazują, iż leczenie MOM jest leczeniem preferowanym ze względu na brak nieprzyjemnych doznań smakowych, które towarzyszą terapii FLU. Obserwowane różnice w smaku/posmaku znalazły odzwierciedlenie w preferencjach co do wyboru terapii wśród pacjentów. Ponad 54% pacjentów wskazało, iż wybrałoby leczenie MOM, w przypadku FLU było to niespełna 33% chorych ($p = 0,03$). Dodatkowo 47% pacjentów, z wysokim prawdopodobieństwem wybrałoby i przestrzegало leczenia furoinianem mometazonu, podczas gdy jedynie 25% dokonałoby wyboru propionianu flutykazonu ($p = 0,03$). Podsumowując, terapia furoinianem mometazonu w porównaniu z propionianem flutykazonu w przypadku leczenia alergicznego nieżyty nosa jest terapią faworyzowaną ze względu na znikome własności smakowe/zmysłowe towarzyszące przyjmowaniu furoinianu mometazonu.

12.3. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa potwierdziła, że furoinian mometazonu (produkt leczniczy Nasometin®) podawany donosowo w sprayu w dawce 100 µg/d (dzieci) i 200 µg/d (dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze) jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych z sezonowym alergicznym lub całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz w populacji dorosłych z polipami nosa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nasometin® do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: krwawienia z nosa (dotyczy dawkowania dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa). Rzadziej, ale również często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), pojawiają się: zapalenie gardła i zakażenie górnych dróg oddechowych (notowane niezbyt często przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa), ból głowy, podrażnienie gardła (przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa) oraz krwawienie z nosa, odczucie pieczenia w nosie, podrażnienie błony śluzowej nosa i jej owrzodzenie. Z nieznaną częstością pojawiają się także: nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i duszność, jaskra, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego i zaćma, perforacja przegrody nosa i zaburzenia węchu i smaku.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Mimo że GKS podawane donosowo stanowią podstawę leczenia schorzeń nosa i zatok, a postęp farmakologii umożliwił stworzenie donosowych preparatów o niezwykle wysokim profilu bezpieczeństwa i śladowej wręcz biodostępności $\leq 0,1-0,5\%$ podanej dawki, nadal wśród chorych panuje przekonanie, iż leczenie GKS obarczone jest wysokim ryzykiem zdarzeń niepożądanych. Niewątpliwie grupa sterydów jest niejednorodna, substancje aktywne typu beklometazon, budesonid czy flunizolid charakteryzują wysoką biodostępnością wynoszącą od 30-49%, co istotnie może znaleźć odzwierciedlenie w gorszym profilu bezpieczeństwa. Jednakże cząsteczki takie jak furoinian mometazonu czy furoinian flutykazonu cechuje się istotnie niższą biodostępnością na poziomie $<1\%$, podczas gdy propionian flutykazonu $<2\%$. Szczególnie bezpieczne są cząsteczki z grupy furoinianów tj. mometazon oraz flutykazon, gdyż obecny boczny łańcuch tych cząsteczek czyni je bardziej lipofilnymi, co zwiększa ich absorpcję do nabłonka a jednocześnie zmniejsza ich dostępność ogólnoustrojową. Obecnie są to cząsteczki uznawane za preparaty o wzorcowym indeksie terapeutycznym.

Analizując profil bezpieczeństwa na tle obecnie refundowanych substancji czynnych we wnioskowanych wskazaniach tj. propionianu flutykazonu oraz budesonidu, furoinian mometazonu jest lekiem o najniższej biodostępności wynoszącej 0,1% przy podaniu donosowym, posiada lipofilny łańcuch boczny, co zwiększa absorpcję do nabłonka przy jednoczesnym zmniejszeniu wchłanianością. Dodatkowo wyniki badań dla furoinianu mometazonu wskazują, iż podawanie MOM w dawkach nawet 20-krotnie wyższych niż dawka zalecana nie wpływa on na zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, jak również na zahamowanie wzrostu kości dlatego też może być z powodzeniem stosowany u dzieci. Ponadto, stosowanie przez okres 12 miesięcy MOM nie spowodowało atrofii oraz metaplastji nabłonka błony śluzowej nosa.

Wyniki opublikowanego przez *Schafer 2011* przeglądu systematycznego różnicują stosowanie donosowych GKS bazując na ich skuteczności i bezpieczeństwie, i wskazują, iż najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa (side effects score) wykazuje furoinian mometazonu (TIX = 1), następnie propionian flutykazonu (TIX = 2), a najmniej korzystny – budesonid (TIX = 4). Obliczony indeks terapeutyczny - TIX (będący stosunkiem uzyskanego wskaźnika skuteczności do wskaźnika bezpieczeństwa) dla furoinianu mometazonu wynosi 7, natomiast dla budesonidu oraz propionianu flutykazonu wynosi jedynie 2.

13. OGRANICZENIA

W trakcie prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

1. Ograniczenia ogólne:

- Brak dostatecznych/pełnych danych dla porównania skuteczności MOM vs FLU dla wskazania sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa – odnaleziono jedynie pracę *Filipovic 2007*, stanowiącą streszczenie całego badania - wnioskowanie na podstawie takich danych wydaje się być mniej wiarygodne, ocena wiarygodności w oparciu o dane zaprezentowane w streszczeniu jest również niepełna. Dodatkowo należy zaznaczyć, iż w badaniu *Mandl 1997*, pomimo, iż w kryteriach włączenia jednoznacznie określono, iż włączeniu podlegają chorzy z całorocznym nieżytem nosa, niespełna połowa pacjentów miała stwierdzone sezonowy nieżyt nosa. Biorąc pod uwagę, iż wytyczne leczenia ANN nie różnicują sposobu leczenia pomiędzy populacje PAR oraz SAR, wydaje się, iż można przyjąć, że efekty uzyskane w ramach terapii GKS będą podobne w obu populacjach;
- Brak badań typu RCT porównujących skuteczność i bezpieczeństwo MOM vs FLU dla wskazania sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa u dzieci;
- Brak badań bezpośrednio porównujących efekty leczenia furoinianu mometazonu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z niealergicznym nieżytem błony śluzowej nosa – zidentyfikowano jedynie badania RCT potwierdzające skuteczność leczenia furoinianem mometazonu w dawce 200 µg/d w porównaniu do PL. Wyniki tej pracy zostały przedstawione w dodatkowym rozdziale i stanowią dowód na udowodnioną skuteczność furoinianu mometazonu w tej populacji. Autorzy niniejszej analizy nie przeprowadzili własnego wyszukiwania celem zweryfikowania czy istnieją badania oceniające efektywność propionianu flutykazonu w leczeniu niealergicznego nieżyty błony śluzowej nosa. Jednak powołując się na informacje przedstawione w Opinii RP nr 283/2013 z dnia 14 października 2013 w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynną fluticasonum we wskazaniu nieżyt infekcyjny lub alergiczny ...' wskazała, iż „dowody skuteczności dotyczą jedynie nieżyty nosa alergicznego” brak jest natomiast prac oceniających efektywność propionianu flutykazonu w populacji pacjentów z innymi niż alergiczny nieżytem nosa [5];
- Brak badań bezpośrednio porównujących interwencję ocenianą tj. MOM vs FLU w populacji pacjentów *head to head* dorosłych z polipami nosa. W związku z powyższym zgodnie z wytycznymi HTA [1], podjęto próbę porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo. Wyniki analizy pośredniej znajdują się w rozdziale 7 oraz 8. Należy jednak podkreślić, iż wyniki otrzymane w drodze porównania pośredniego badań charakteryzują się niższą wiarygodnością;

2. Ograniczenia związane w przeprowadzeniu porównania pośredniego:

- W przypadku porównania pośredniego MOM vs FLU (krople) we wskazaniu polipy nosa, zestawiono dane z dwóch nieznacznie różniących się okresów leczenia, mianowicie w badaniach MOM vs PL czas trwania leczenia wynosił 16 tygodni i po tym okresie autorzy przedstawili wyniki badania, podczas gdy w badaniu FLU vs PL max czas leczenia wynosił - 12 tygodni;

3. Ograniczenia dotyczące wiarygodności wewnętrznej włączonych badań:

- W badaniu *Gupta 2004* w opinii autorów analizy konieczna była jednoznaczna weryfikacja podłoża alergicznego choroby podłoża (np. wykonanie testów skórnych/oznaczenie poziomu IgE etc.), podczas gdy, zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów do badania włączono chorych z objawami wskazującymi na nieżyt błony śluzowej nosa, nie ustalając/potwierdzając jej etiologii;
- Wyniki dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu głównego (*NCT00783224* oraz *NCT01386125*) dostępne były jedynie w formie streszczenia wyników na stronie *clinicaltrials.gov*.

14. Dyskusja

14.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne wprowadzono ograniczenia dotyczących rodzaju interwencji ocenianej/alternatywnej, nie wprowadzono natomiast ograniczeń co do poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi HTA [1]). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Nie zastosowano ograniczeń ze względu na status publikacji, tj. dopuszczono możliwość włączenia prac, w przypadku gdy nie zostały one opublikowane/ lub publikacja ich wyników ograniczała się jedynie do streszczenia.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano łącznie pięć randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa oraz całorocznym alergicznym nieżytem nosa.

Nie zidentyfikowano badań *head to head* spełniających kryteria włączenia dla porównania MOM vs BUD.

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących furoinian mometazonu versus propionian flutykazonu w populacji pacjentów dorosłych z polipami nosa. W związku z powyższym zgodnie z wytycznymi HTA [1], podjęto próbę identyfikacji badań bezpośrednio porównujących MOM i FLU vs PL a następnie przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – placebo,

W ramach dodatkowej oceny skuteczności/bezpieczeństwa produktu leczniczego Nasometin® przedstawiono wyniki badań dla populacji dzieci w wieku od 3 roku życia, wyniki badań oceniających preferencje pacjenta dotyczące wyboru leczenia a także przedstawiono bezpieczeństwo furoinianu mometazonu na tle innych GKS stosowanych donosowo.

Przeprowadzono również wyszukiwanie na stronach: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w celu identyfikacji działań niepożądanych, gdzie odnaleziono kilka alertów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Nasometin® którego wyniki przedstawiono w stosownym rozdziale.

Na stronie www.clinicaltrials.gov zidentyfikowano trzy zakończone oraz posiadające wyniki badania kliniczne NCT00783224, NCT01386125 oraz NCT01165424, które spełniały kryteria włączenia do analizy. Wyniki tych prac zostały uwzględnione w analizie.

14.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3].

Interwencje ocenianą stanowi produkt leczniczy Nasometin® będący przedstawicielem grupy leków zaliczanych do glikokortykosteroidów donosowych. Obecnie w leczeniu nieżytów oraz polipów bony śluzowej nosa terapią z wyboru są glikokortykosteroidy donosowe. Jest to grupa leków o bardzo dużym potencjale terapeutycznym, zajmująca niekwestionowane pierwsze miejsce w terapii przeciwzapalnej chorób układu oddechowego. Żadna inna grupa leków nie dorównuje im skutecznością, a siła zaleceń zgodnie z wytycznymi dla tej grupy leków jest najwyższa (EPOS 2012, ARIA 2008). Uznano, iż najbardziej odpowiednim komparatorem będą inne substancje czynne należące do klasy GKS finansowane ze środków publicznych w zbliżonych wskazaniach. Obecnie w Polsce zgodnie z aktualnym rozporządzeniem MZ [5] w pokrewnych/zbliżonych wskazaniach finansowane są następujące glikokortykosteroidy podawane donosowo: propionianu flutykazonu (preparaty: Fanipos®, Flixonase®, Flixonase Nasule®) oraz budezonid (preparaty: Tafen Nasal®). Uznano, zatem iż obie przytoczone substancje czynne powinny zostać w dalszej kolejności rozpatrzone jako potencjalne komparatory. Mając na uwadze zapisy Rozporządzenia [3] tj. „konieczność porównania z co najmniej jedną refundowaną opcją terapeutyczną”, dane sprzedażowe oraz opinie AOTMiT [5], uznano, iż komparator główny stanowić będzie substancja czynna propionianu flutykazonu, jako iż jest to technologia posiadająca przeważającą część udziałów w refundowanym rynku leczenia nieżytów i polipów nosa, podczas gdy komparator dodatkowy będzie stanowić – budezonid, a wyniki tego porównania pośredniego zależne będą o dostępności badań *head to head* spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Szczegółowe uzasadnienie znajduje się w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego [5].

14.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły zarówno dzieci i młodzieży jak również dorosłych z nieżytem nosa oraz dorosłych z polipami błony śluzowej nosa.

Populacja chorych uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych (badanie RCT) jest zbieżna z populacją docelową. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i (rzadziej) wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

W większości badań włączonych uwzględniono pacjentów z nieżytem nosa potwierdzonym wynikami testów skórnych w kierunku alergenów. W badaniach dla polipów nosa kryterium włączenia była zaś obecność objawów oraz diagnoza polipów potwierdzona endoskopowo. Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania furoinianu mometazonu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

W analizowanych pierwotnych badaniach klinicznych podawano furoinian mometazonu w dawce zgodnej z zarejestrowaną. Czas trwania leczenia pokrywał się z zaleceniami dotyczącymi czasu trwania leczenia wskazanymi przez FDA oraz EMA. Zatem, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką. Ocena efektywności klinicznej furoinianu mometazonu została przeprowadzona w oparciu o wybrane i umotywowane dla odpowiednich populacji komparatory.

Analizowane punkty końcowe skuteczności wydają się być słuszne i wystarczające, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji – zostały wybrane zgodnie z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego [5].

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

14.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną MOM vs FLU w populacji pacjentów z nieżytem nosa oraz chorych z polipami błony śluzowej nosa.

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badania o najwyższej uznawanej wiarygodności bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną MOM vs FLU w leczeniu objawowym alergicznego nieżytu nosa (w tym sezonowego/całorocznego nieżytu nosa).

Wyniki pracy opisującej efekty leczenia pacjentów z sezonowym nieżytem nosa dostępne były jedynie w formie streszczenia. Dane zaprezentowane w taki sposób są dość skąpe i nie pozwalają zarówno na pełną ocenę wiarygodności samej pracy, jak również nie wyczerpują w sposób szczegółowy oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Autorzy analizy podjęli bezskuteczną próbę kontaktu z prowadzącymi badanie, ponadto próbowano również poprzez sprawdzenie danych w opracowaniach wtórnych zidentyfikować więcej informacji dotyczących tego badania, jednakże bezskutecznie.

W przypadku wskazania dotyczącego całorocznego nieżytu nosa, włączone do analizy głównej badania kliniczne *Mandl 1997*, *Gupta 2004*, *NCT00783224* oraz *Mak 2013* oznaczone były numerem IIA, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach, a także - w przypadku badania *Mandl 1997* - z podwójnym zaślepieniem zapewniającym jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta oraz pozwalającym na uniknięcie błędów i kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. W badaniu *NCT00783224* zastosowano pojedyncze zaślepienie, natomiast w przypadku badań *Gupta 2004* i *Mak 2013* nie podano informacji o zaślepieniu.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Włączone badania charakteryzowały się odpowiednio: wysoką

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

wiarygodnością (5 punktów w skali Jadad) - 1 randomizowana próba kliniczna *Mandl 1997*; umiarkowaną wiarygodnością (3 punkty w skali Jadad) – 2 randomizowane próby kliniczne: *Gupta 2004* i *Mak 2013*; niską wiarygodnością (2 punkty w skali Jadad) - *NCT00783224*.

Badanie *Mandl 1997* jest wielośrodkową próbą kliniczną, z kolei dwa badania spośród włączonych do analizy głównej badań dla powyższego wskazania to próby jednośrodkowe (*Gupta 2004* i *Mak 2013*). W przypadku badania *NCT00783224* nie podano informacji odnośnie liczby ośrodków, w których prowadzono próbę kliniczną.

W badaniach *Mandl 1997*, *Gupta 2004*, *NCT00783224* analizowano hipotezę *equivalence*, natomiast w przypadku badania *Mak 2013* nie podano informacji odnośnie zastosowanej hipotezy - badanie skonstruowano celem porównania efektywności leczenia furoinianem mometazonu i propionianem flutykazonu w analizowanej populacji.

W ocenie skuteczności klinicznej w badaniu *Mandl 1997* nie podano dokładnej informacji o populacji pacjentów, która stanowiła podstawowy zbiór danych. Na potrzeby analizy założono, że była to populacja niezgodna z ITT – analizą objęto pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu *Gupta 2004* oraz *NCT00783224* podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była populacja ITT. W badaniu *Mandl 1997*, *Gupta 2004* oraz *NCT00783224* analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów zgodnej z regułą ITT.

W badaniu *Mak 2013* analizę skuteczności przeprowadzono na populacji pacjentów niezgodnej z regułą ITT – pod uwagę brano jedynie chorych z kompletnymi wynikami oceny TSS.

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* porównujących MOM vs FLU we wskazaniu polipy nosa. Zdecydowano zatem o modyfikacji kryteriów włączenia i identyfikacji badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję – tj. przez placebo. Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne po stronie Nasometinu® (*Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)*, *Stjarne 2006 (2)*, *NCT01386125*) to poprawnie zaprojektowane prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie ślepej próby (II A).

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badania *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)* oraz *Stjarne 2006 (2)* są wysoce wiarygodnymi źródłami informacji w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (otrzymały odpowiednio 4, 4 oraz 5 punktów na 5 możliwych – badanie *Small 2005* - przeprowadzona, przeprowadzone i opisane zaślepienie, dostępna informacja o utracie pacjentów z badania; badanie *Stjarne 2006 (1)* – przeprowadzona i opisana randomizacja, przeprowadzone zaślepienie, informacja o utracie pacjentów z badania; badanie *Stjarne 2006 (2)* - przeprowadzona i opisana randomizacja, przeprowadzone i opisane zaślepienie, informacja o utracie pacjentów z badania). Z kolei badanie *NCT01386125* to umiarkowanie wiarygodne źródło informacji (otrzymało 3 punkty na 5 możliwych –przeprowadzona randomizacja, podana informacja o utracie pacjentów z badania, badanie podwójnie zaślepienie).

Próby kliniczne *Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)* i *Stjarne 2006 (2)* są wielośrodkowymi próbami klinicznymi, natomiast w przypadku badania *NCT01386125* nie podano informacji o liczbie ośrodków, w których przeprowadzono próbę kliniczną.

We wszystkich czterech badaniach (*Small 2005*, *Stjarne 2006 (1)*, *Stjarne 2006 (2)*, *NCT01386125*) analizowano hipotezę *superiority*.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinianu mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

W ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa zarówno w badaniu *Small 2005*, jak i *Stjarne 2006 (1)* analizą objęto wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, tak więc podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była populacja ITT. W badaniu *Stjarne 2006 (2)* oraz *NCT01386125* analizą objęto populację FAS (ang. *Full Analysis Set*), a zatem pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępny był wynik wyjściowy dla ocenianego punktu końcowego, a także przynajmniej jeden wynik dla tego punktu zarejestrowany po rozpoczęciu badania.

Włączone po stronie komparatora w postaci spray'u prace (*Jankowski 2009, Holmberg 1997 i Lund 1998*) pod względem wiarygodności stanowią podobnie jak prace dla Nasometinu® prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie zaślepionym (IIA).

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie *Lund 1998* jest wysoce wiarygodnym źródłem informacji w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (otrzymało 5 punktów na 5 możliwych – przeprowadzona i opisana randomizacja i zaślepienie, podana informacja o utracie pacjentów z badania), z kolei badania *Jankowski 2009 i Holmberg 1997* są umiarkowanie wiarygodnymi źródłami informacji (otrzymały 3 punkty na 5 możliwych – przeprowadzona randomizacja, podana informacja o utracie pacjentów z badania, badania podwójnie zaślepione).

Próba kliniczna *Jankowski 2009* jest wieloośrodkowym badaniem klinicznym. W przypadku badania *Holmberg 1997* nie podano informacji o ilości ośrodków, w których przeprowadzano próbę kliniczną, wiadomo natomiast, że badanie *Lund 1998* prowadzone było w jednym ośrodku zlokalizowanym w Wielkiej Brytanii. Należy podkreślić, że włączone badania metodologicznie są jednorodne pod względem przeprowadzenia procedury randomizacji oraz zaślepienia.

We wszystkich trzech ww. badaniach (*Jankowski 2009, Holmberg 1997 i Lund 1998*) analizowano hipotezę *superiority*.

W ocenie skuteczności klinicznej w badaniu *Jankowski 2009* pod uwagę brano pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępny był jakikolwiek wynik umożliwiający ocenę skuteczności, w przypadku oceny bezpieczeństwa do analizy włączono pacjentów, którzy zostali poddani procesowi randomizacji i przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. W przypadku badania *Lund 1998* oraz *Holmberg 1997* analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzano dla populacji pacjentów zgodnej z regułą ITT, czyli dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Włączone po stronie komparatora podanego w formie kropli publikacje (*Ehnhage 2009, Penttilä 2000, Keith 2000*) pod względem wiarygodności stanowią podobnie jak badania dla furoinianu mometazonu prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie zaślepionym (IIA).

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badania *Keith 2000 i Penttilä 2000* są wysoce wiarygodnymi źródłami informacji w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (otrzymały odpowiednio 5 i 4 punkty na 5 możliwych – przeprowadzona i opisana randomizacja i zaślepienie, podana informacja o utracie pacjentów z badania w przypadku badania *Keith 2000* oraz przeprowadzona randomizacja, przeprowadzone i opisane zaślepienie, podana informacja o utracie pacjentów z badania w przypadku badania *Penttilä 2000*), z kolei badanie *Ehnhage 2009* to umiarkowanie wiarygodne źródło informacji (otrzymało 3 punkty na 5 możliwych – przeprowadzona randomizacja, podana informacja o utracie pacjentów z badania, badanie podwójnie zaślepione).

Próba kliniczna *Penttilä 2000 i Keith 2000* to wieloośrodkowe badania kliniczne, natomiast badanie *Ehnhage 2009* prowadzone było w jednym ośrodku zlokalizowanym w Szwecji. Należy podkreślić, że włączone badania metodologicznie są jednorodne pod względem przeprowadzenia procedury randomizacji oraz zaślepienia.

Hipoteza *superiority* analizowana była we wszystkich trzech ww. badaniach (*Ehnhage 2009, Penttilä 2000, Keith 2000*).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu *Ehnhage 2009* pod uwagę brano dane dla wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, a więc populację zgodną z regułą ITT. W przypadku badania *Penttilä 2000* oraz *Keith 2000* analizowano wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego wskazuje na istnienie niewielkiej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla MOM a badaniami dla FLU. Dopatrzone są przede wszystkim istotnych różnic w zakresie liczebności prób w badaniach włączonych do porównania pośredniego na niekorzyść badań dla FLU. Istnieją również różnice w definiowaniu oraz sposobie raportowania uzyskanych w badaniach efektów klinicznych, co wpłynęło na końcową liczbę badań/danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego.

14.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi HTA należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji, komparatora i punktów końcowych, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (*Cook 1997*):

- Sprecyzowane pytanie kliniczne,
- Pełna strategia wyszukiwania,
- Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych,
- *Critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań,
- Prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE przez Pubmed, EMBASE, Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*) i CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*). W niniejszym rozdziale uwzględniono przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnotekstowej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne których celem była ocena efektywności klinicznej donosowych glikokortykosteroidów stosowanych w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa:

- *Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Rhinology. 2011;49(3):272-80.*
- *Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. Am J Rhinol. 2007;21(1):70-9.*
- *Yawn B. Comparison of once-daily intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis: are they all the same? MedGenMed. 2006 Jan 25;8(1):23.*

Autorzy prac (*Schäfer 2011, Herman 2007, Yawn 2006*) w przeglądzie systematycznym uwzględnili badanie *Mandl 1997* (MOM vs FLU) włączone do niniejszej analizy. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO niniejszej analizy.

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia dla wskazania leczenia polipów błony śluzowej nosa u pacjentów dorosłych.

Tabela 118. Zestawienie przeglądów systematycznych

Przeгляд	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Schäfer 2011 [52]</p>	<p>Cel: Ustalenie indeksu terapeutycznego odzwierciedlającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania glikokortykosteroidów donosowych.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1966-czerwiec 2009.</p>	<p>Populacja: pacjenci z alergicznym nieżytem nosa.</p> <p>Interwencja: glikokortykosteroidy donosowe (deksametazon, budezonid, propionian flutykazonu, furoinian flutykazonu, furoinian mometazonu, flunizolid, triamcynolon, dipropionian beklometazonu).</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność – symptomy nosowe, symptomy oczne, ogólna ocena leczenia; bezpieczeństwo – krwawienie z nosa, wpływ na zaburzenia wzrostu i poziom kortyzolu, systemowe efekty uboczne związane ze wzrostem (jaskra, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego).</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT; dodatkowe wyszukiwanie uwzględniające efekty długoterminowe obejmowało także badania obserwacyjne, opisy przypadków; • przeszukiwane bazy: PubMed; • kryteria włączenia: adekwatne punkty końcowe, wielkość próby ≥ 100, adekwatna interwencja (glikokortykosteroidy donosowe, dopuszczone do obrotu w Niemczech, dawkowanie zgodne z rekomendowanym dla alergicznego nieżyty nosa) sezonowy/całoroczny alergiczny nieżyt nosa, obecność grupy kontrolnej; • język: angielski, francuski, niemiecki. 	<p>Wnioski: Wyszukiwanie doprowadziło do zidentyfikowania 423 badań. Ostatecznie analizą objęto 84 badania; indeks terapeutyczny, definiowany jako stosunek skuteczności (<i>efficiency score</i>) do bezpieczeństwa (<i>side effects score</i>) został ustalony dla 6 analizowanych substancji czynnych. Wskaźnik skuteczności dla furoinianu mometazonu był siedmiokrotnie wyższy niż ten obliczony dla furoinianu flutykazonu (7 vs 1); przy jednocześnie <u>trzykrotnie niższym</u> wskaźniku efektów ubocznych (1 vs 3).</p> <p>Obliczony indeks terapeutyczny dla furoinianu mometazonu wynosił <u>7, natomiast dla budezonidu oraz propionianu flutykazonu wynosił jedynie 2.</u></p> <p>Wnioski: Najwyższą skutecznością (<i>efficiency score</i>) cechuje się budezonid, następnie furoinian mometazonu i triamcynolon. <u>Najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa (<i>side effects score</i>) wykazuje furoinian mometazonu, następnie triamcynolon i propionian flutykazonu, najbardziej niekorzystny – budezonid.</u></p> <p><u>Najwyższym indeksem terapeutycznym, świadczącym o wysokiej skuteczności i najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa, charakteryzuje się furoinian mometazonu; umiarkowanym – budezonid i propionian flutykazonu; najniższym – furoinian flutykazonu.</u></p>

Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Herman 2007 [53]</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności, bezpieczeństwa, preferencji pacjentów i efektywności kosztowej stosowanych raz dziennie budesonidu, propionianu flutykazonu, furoinianu mometazonu oraz triamcynolonu w postaci sprayu donosowego.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1966-2004 (MEDLINE), 2000-2004 (wyszukiwanie ręczne).</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z alergicznym nieżytem nosa.</p> <p>Interwencja: budesonid, propionian flutykazonu, furoinian mometazonu oraz triamcynolon w postaci sprayu donosowego.</p> <p>Komparator: nie sprecyzowano</p> <p>Punkty końcowe: nie sprecyzowano</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT; • przeszukiwane bazy: MEDLINE, wyszukiwanie ręczne – <i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; European Academy of Allergy, Allergy and Clinical Immunology;</i> • kryteria wykluczenia: brak danych; <ul style="list-style-type: none"> • język: angielski. 	<p>Wyniki: Wszystkie analizowane interwencje cechują się efektywnością i są dobrze tolerowane przez dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, wykazując podobną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Nie odnotowano różnic między poszczególnymi interwencjami w kontekście systemowych efektów ubocznych. Uwzględniając cechy sensoryczne, pacjenci preferowali budesonid i triamcynolon (w porównaniu do propionianu flutykazonu i furoinianu mometazonu).</p> <p>Wnioski: Budesonid, propionian flutykazonu, furoinian mometazonu oraz triamcynolon w postaci sprayu donosowego stosowane raz dziennie stanowią efektywną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z sezonowym/całorocznym alergicznym nieżytem nosa.</p>

Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Yawn 2006 [54]</p>	<p>Cel: Ocena podobieństw i różnic między 4 różnymi kortykosteroidami donosowymi podawanymi raz dziennie w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (początek działania leku, bezpieczeństwo, preferencje pacjenta, efektywność kosztowa).</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1966-2005(MEDLINE), 2000-2005 (wyszukiwanie ręczne).</p>	<p>Populacja: pacjenci z alergicznym nieżytem nosa.</p> <p>Interwencja: budezonid, propionian flutykazonu, furoinian mometazonu oraz triamcynolon w postaci sprayu donosowego.</p> <p>Komparator: nie sprecyzowano</p> <p>Punkty końcowe: nie sprecyzowano</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT; • przeszukiwane bazy: MEDLINE, wyszukiwanie ręczne – <i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; European Academy of Allergy, Allergy and Clinical Immunology;</i> • kryteria wykluczenia: brak danych; <p>język : angielski.</p>	<p>Wyniki: W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2228 publikacji. Do przeglądu włączono dane pochodzące z 70 publikacji; uwzględniono także informacje zawarte w doniesieniach konferencyjnych.</p> <p>Wnioski: Wszystkie cztery analizowane interwencje (budezonid, propionian flutykazonu, furoinian mometazonu, triamcynolon w postaci spray donosowego) są dobrze tolerowane przez pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i mają podobny profil bezpieczeństwa w krótkim okresie obserwacji.</p>

15. ZAŁĄCZNIKI

15.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 119. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Seasonal Allergic Rhinitis	29
#2	Perennial rhinitis	13
#3	Nasal Polyps OR nasal polyposis	22

Data wyszukiwania 25.08.2015r.

15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 120. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazania: sezonowy alergiczny nieżyt nosa

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Rhinitis, Allergic, Seasonal [MeSH]	12561
#2	Seasonal Allergic Rhinitis	13195
#3	Seasonal Allergic Rhinitides	13196
#4	Pollen Allergy	17959
#5	Pollen Allergies	13725
#6	Pollinosis	13702
#7	Pollinoses	13200
#8	Hay Fever	14314
#9	Hayfever	13326
#10	intermittent allergic rhinitis	356
#11	seasonal allergic rhinoconjunctivitis	694
#12	seasonal rhinitis	13264
#13	summer bronchitis	93
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	19761
#15	Mometasone [Supplementary Concept]	566
#16	Sch 32088	737

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#17	Sch-32088	737
#18	Nasonex	741
#19	Rinelon	737
#20	Elocon	736
#21	mometasone furoate monohydrate	0
#22	9, 21 dichloro 11, 17 dihydroxy 16 methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione 17 (2 furoate)	1
#23	allermox aqueous	148582
#24	asmanex	5
#25	asmanex twisthaler	4
#26	dermotasone	0
#27	dermovel	0
#28	ecural	3
#29	elica	3
#30	elocom	1
#31	elocon	738
#32	elocyn	0
#33	elomet	0
#34	eloson	1
#35	flumeta	0
#36	mefurosan	0
#37	metaspray	0
#38	momate	0
#39	mometasone	804
#40	mometasone 17 (2 furoate)	43
#41	mometasone 17 furoate	76
#42	mometasone furoate monohydrate	737
#43	monovel	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#44	morecort	0
#45	motaderm	0
#46	nasonex	741
#47	nasonex nasal spray	164
#48	novasone lotion	1334
#49	rinelon	737
#50	rivelon	0
#51	sch32088	0
#52	uniclar	0
#53	#15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	2070
#54	Budesonide [Mesh]	3710
#55	Budesonide	4961
#56	Pulmicort	4976
#57	Budesonide, (S)-Isomer	7
#58	Budesonide, (R)-Isomer	0
#59	Horacort	4961
#60	Rhinocort	4962
#61	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal	0
#62	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal	0
#63	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione cyclic 16, 17 acetal with butyraldehyde	0
#64	16alpha, 17beta butylidenedioxy 11beta, 21 dihydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione	0
#65	allercort	0
#66	aquacort	0
#67	b cort	138

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#68	budecol	0
#69	budecort	5
#70	budecort nasal	1
#71	budecort nt	0
#72	budefat	1
#73	budeflam	0
#74	budenase aq	3533
#75	budenoside	16
#76	budes	1
#77	budeson	1
#78	budeson 3	1
#79	budair	1
#80	budicort respules	26
#81	budon	1
#82	bunase	0
#83	butacort	0
#84	butacort aqueous	148582
#85	clebudan	0
#86	cycortide	0
#87	dexbudesonide	0
#88	duasma	0
#89	eltair	3
#90	entocort	29
#91	entocort ec	9
#92	esonide	0
#93	giona easyhaler	3
#94	inflammide	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#95	inflanaze	0
#96	map 0010	14
#97	map0010	0
#98	miflonide	1
#99	miflonide inhaler	0
#100	neo-rinactive	0
#101	novopulmon	3
#102	numark	2
#103	olfex	0
#104	olfex bucal	1851
#105	preferid	5
#106	pregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal, 11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxy	0
#107	pulmaxan	0
#108	pulmicon susp for nebuliser	0
#109	pulmicon susp for nebulizer	0
#110	pulmicort flexhaler	3
#111	pulmicort nasal	478
#112	pulmicort nasal turbohaler	0
#113	pulmicort respules	25
#114	pulmicort turbuhaler	300
#115	pulmoliseflam	0
#116	pulmotide	0
#117	respicort	0
#118	rhinocort aqua	17
#119	rhinocort aqueous	80
#120	rhinocort hayfever	169

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mamezatanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#121	s 1320	1745
#122	s1320	1
#123	spirocort	0
#124	uceris	3
#125	#54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124	12272
#126	#53 AND #125	88
#127	#126 AND #14	27
#128	Fluticasone [Supplementary Concept]	2384
#129	Fluticasone	3594
#130	Flixonase	3595
#131	fluticasone propionate	3594
#132	Flonase	3595
#133	Flovent	3597
#134	Cutivate	3594
#135	Flixotide	3601
#136	#128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135	3607
#137	(#53 AND #136) AND #14	41

Data wyszukiwania 24.08.2015r.

Tabela 121. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* dla wskazania: sezonowy alergiczny nieżyt nosa

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic, Seasonal] explode all trees	1612
#2	Seasonal Allergic Rhinitis	2905
#3	Seasonal Allergic Rhinitides	0
#4	Pollen Allergy	1700

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#5	Pollen Allergies	1700
#6	Pollinosis	254
#7	Pollinoses	3
#8	Hay Fever	731
#9	Hayfever	96
#10	intermittent allergic rhinitis	161
#11	seasonal allergic rhinoconjunctivitis	420
#12	seasonal rhinitis	2958
#13	summer bronchitis	11
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4251
#15	mometasone	799
#16	Sch 32088	0
#17	Sch-32088	0
#18	Nasonex	55
#19	Rinelon	0
#20	Elocon	9
#21	mometasone furoate monohydrate	12
#22	9, 21 dichloro 11, 17 dihydroxy 16 methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione 17 (2 furoate)	0
#23	allermox aqueous	0
#24	asmanex	8
#25	asmanex twisthaler	2
#26	dermotasone	0
#27	dermovel	0
#28	ecural	3
#29	elica	0
#30	elocom	0
#31	elocon	9

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#32	elocyn	0
#33	elomet	2
#34	eloston	7
#35	flumeta	0
#36	mefurosan	0
#37	metaspray	0
#38	momate	0
#39	mometasone	799
#40	mometasone 17 (2 furoate)	76
#41	mometasone 17 furoate	95
#42	mometasone furoate monohydrate	12
#43	monovel	0
#44	morecort	0
#45	motaderm	0
#46	nasonex	55
#47	nasonex nasal spray	37
#48	novasone lotion	0
#49	rinelon	0
#50	rivelon	0
#51	sch32088	0
#52	uniclar	0
#53	#15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	822
#54	Budesonide	3376
#55	Budesonide	3376
#56	Pulmicort	210

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#57	Budesonide, (S)-Isomer	3
#58	Budesonide, (R)-Isomer	1
#59	Horacort	13
#60	Rhinocort	65
#61	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal	0
#62	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal	0
#63	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione cyclic 16, 17 acetal with butyraldehyde	0
#64	16alpha, 17beta butylidenedioxy 11beta, 21 dihydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione	0
#65	allercort	0
#66	aquacort	0
#67	b cort	24
#68	budecol	2
#69	budecort	6
#70	budecort nasal	2
#71	budecort nt	0
#72	budifat	1
#73	budeflam	0
#74	budenase aq	0
#75	budenoside	20
#76	budes	9
#77	budeson	4
#78	budeson 3	4
#79	budair	1
#80	budicort respules	0
#81	budon	1

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#82	bunase	0
#83	butacort	0
#84	butacort aqueous	0
#85	clebudan	0
#86	cycortide	0
#87	dexbudesonide	0
#88	duasma	0
#89	eltair	0
#90	entocort	28
#91	entocort ec	5
#92	esonide	0
#93	giona easyhaler	5
#94	inflammide	1
#95	inflanaze	0
#96	map 0010	4
#97	map0010	0
#98	miflonide	5
#99	miflonide inhaler	2
#100	neo-rinactive	0
#101	novopulmon	0
#102	numark	0
#103	olfex	0
#104	olfex bucal	0
#105	preferid	6
#106	pregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal, 11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxy	0
#107	pulmaxan	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#108	pulmicon susp for nebuliser	0
#109	pulmicon susp for nebulizer	0
#110	pulmicort flexhaler	0
#111	pulmicort nasal	42
#112	pulmicort nasal turbohaler	8
#113	pulmicort respules	28
#114	pulmicort turbuhaler	94
#115	pulmoliseflam	0
#116	pulmotide	0
#117	respicort	0
#118	rhinocort aqua	35
#119	rhinocort aqueous	20
#120	rhinocort hayfever	2
#121	s 1320	184
#122	s1320	3
#123	spirocort	2
#124	uceris	2
#125	#54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124	3616
#126	(#53 AND #125) AND #14	32
#127	Fluticasone	3519
#128	Flixonase	13
#129	fluticasone propionate	2411
#130	Flonase	21
#131	Flovent	37

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mometazanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#132	Cutivate	8
#133	Flixotide	74
#134	#127 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #133	3540
#135	(#53 AND #134) AND #14	40

Data wyszukiwania 25.08.2015r.

Tabela 122. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania: sezonowy alergiczny nieżyt nosa

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	seasonal AND allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)	4511
#2	seasonal AND allergic AND rhinitides	2
#3	'pollen'/exp OR pollen AND ('allergy'/exp OR allergy)	24017
#4	pollen'/exp OR pollen AND allergies	2111
#5	pollinosis'/exp OR pollinosis	15321
#6	pollinoses	98
#7	'hay'/exp OR hay AND ('fever'/exp OR fever)	4235
#8	'hayfever'/exp OR hayfever	469
#9	hayfever'/exp OR hayfever	469
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	26831
#11	intermittent AND allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)	710
#12	seasonal AND allergic AND ('rhinoconjunctivitis'/exp OR rhinoconjunctivitis)	708
#13	seasonal AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)	5337
#14	'summer'/exp OR summer AND ('bronchitis'/exp OR bronchitis)	181
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	27727
#16	'mometasone'/exp OR mometasone	3779
#17	sch AND 32088	8
#18	'sch 32088'/exp OR 'sch 32088'	3667
#19	'nasonex'/exp OR nasonex	3670
#20	'rinelon'/exp OR rinelon	3667

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#21	'elocon'/exp OR elocon	3668
#22	'mometasone'/exp OR mometasone AND furoate AND monohydrate	19
#23	9, AND 21 AND dichloro AND 11, AND dihydroxy AND 16 AND methylpregna AND 1, AND 4 AND ('diene'/exp OR diene) AND 3, AND 20 AND dione AND 17 AND 2 AND furoate	0
#24	allermaxaqueous	0
#25	allermox AND aqueous	0
#26	asmanex'/exp OR asmanex	3668
#27	'asmanex'/exp OR asmanex AND ('twisthaler'/exp OR twisthaler)	282
#28	'dermotasone'/exp OR dermotasone	3667
#29	'dermovel'/exp OR dermovel	3667
#30	'ecural'/exp OR ecural	3667
#31	'elica'/exp OR elica	3696
#32	elocom'/exp OR elocom	3667
#33	'elocon'/exp OR elocon	3668
#34	'elocyn'/exp OR elocyn	3667
#35	'elomet'/exp OR elomet	3667
#36	'eloson'/exp OR eloson	3667
#37	'flumeta'/exp OR flumeta	3667
#38	'mefurosan'/exp OR mefurosan	3667
#39	'metaspray'/exp OR metaspray	3667
#40	momate'/exp OR momate	3667
#41	'mometasone'/exp OR mometasone	3779
#42	mometasone'/exp OR mometasone AND 17 AND 2 AND furoate	1017
#43	'mometasone'/exp OR mometasone AND 17 AND furoate	1045
#44	'mometasone'/exp OR mometasone AND furoate AND monohydrate	19
#45	'monovel'/exp OR monovel	3667
#46	morecort'/exp OR morecort	3667

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#47	'motaderm'/exp OR motaderm	3667
#48	'nasonex'/exp OR nasonex	3670
#49	nasonexnasal AND ('spray'/exp OR spray)	0
#50	novasone AND ('lotion'/exp OR lotion)	2
#51	rinelon'/exp OR rinelon	3667
#52	'rivelon'/exp OR rivelon	3667
#53	'sch32088'/exp OR sch32088	3667
#54	'uniclar'/exp OR uniclar	3667
#55	#16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	3813
#56	'budesonide'/exp OR budesonide	17568
#57	'pulmicort'/exp OR pulmicort	16244
#58	'rhinocort'/exp OR rhinocort	16232
#59	horacort	5
#60	11beta, AND 16alpha, AND 17, AND 21 AND tetrahydroypregn AND 1, AND 4 AND ('diene'/exp OR diene) AND 3, AND 20 AND dione AND 16, AND 17 AND butyraldehydcyclic AND ('acetal'/exp OR acetal)	0
#61	11beta, AND 16alpha, AND 17, AND 21 AND tetrahydroypregna AND 1, AND 4 AND ('diene'/exp OR diene) AND 3, AND 20 AND dione AND 16, AND 17 AND butyraldehydcyclic AND ('acetal'/exp OR acetal)	0
#62	11beta, AND 16alpha, AND 17, AND 21 tetrahydroypregna AND 1, AND 4 AND ('diene' diene) AND 3, AND 20 AND dionecyclic AND 16, AND 17 AND ('acetal'/exp OR acetal) AND with AND ('butyraldehyde'/exp OR butyraldehyde)	0
#63	16alpha, AND 17beta AND butylidenedioxy AND 11beta, AND 21 AND dihydroypregna AND 1, AND 4 AND ('diene'/exp OR diene) AND 3, AND 20 AND dione	0
#64	'allercort'/exp OR allercort	16230
#65	'aquacort'/exp OR aquacort	16230
#66	b AND cort	3394
#67	'budecol'/exp OR budecol	16230
#68	'budecort'/exp OR budecort	16230

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametin (furainian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#69	'budecort'/exp OR budecort AND nasal	1090
#70	'budecort'/exp OR budecort AND nt	12
#71	budefat'/exp OR budefat	16230
#72	'budeflam'/exp OR budeflam	16230
#73	budenase AND aq	0
#74	'budenoside'/exp OR budenoside	16233
#75	'budes'/exp OR budes	16233
#76	'budeson'/exp OR budeson	16230
#77	budeson'/exp OR budeson AND 3	16167
#78	budair'/exp OR budair	16230
#79	budicort AND respules	0
#80	'budon'/exp OR budon	16231
#81	'bunase'/exp OR bunase	16230
#82	'butacort'/exp OR butacort	16230
#83	'butacort'/exp OR butacort AND aqueous	163
#84	#56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83	20982
#85	'clebudan'/exp OR clebudan	16232
#86	cycortide'/exp OR cycortide	16232
#87	'dexbudesonide'/exp OR dexbudesonide	16232
#88	'duasma'/exp OR duasma	16232
#89	'eltair'/exp OR eltair	16237
#90	entocort'/exp OR entocort	16233
#91	'entocort'/exp OR entocort AND ec	145
#92	'esonide'/exp OR esonide	16232
#93	giona AND ('easyhaler'/exp OR easyhaler)	6
#94	'inflammide'/exp OR inflammide	16233

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#95	'inflanaze'/exp OR inflanaze	16232
#96	map AND 0010	64
#97	'map0010'/exp OR map0010	16232
#98	'miflonide'/exp OR miflonide	16232
#99	'miflonide'/exp OR miflonide AND ('inhaler'/exp OR inhaler)	1950
#100	'neo rinactive'/exp OR 'neo rinactive'	16232
#101	'novopulmon'/exp OR novopulmon	16232
#102	'numark'/exp OR numark	16266
#103	'olfex'/exp OR olfex	16232
#104	olfexbucal	0
#105	'preferid'/exp OR preferid	16232
#106	#85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105	16337
#107	pulmaxan'/exp OR pulmaxan	16233
#108	pulmicon AND susp AND for AND ('nebuliser'/exp OR nebuliser)	0
#109	pulmicon AND susp AND for AND ('nebulizer'/exp OR nebulizer)	0
#110	'pulmicort'/exp OR pulmicort AND flexhaler	28
#111	'pulmicort'/exp OR pulmicort AND nasal	1090
#112	'pulmicort'/exp OR pulmicort AND nasal AND turbohaler	2
#113	'pulmicort'/exp OR pulmicort AND respules	139
#114	'pulmicort'/exp OR pulmicort AND ('turbuhaler'/exp OR turbuhaler)	1532
#115	'pulmoliseflam'/exp OR pulmoliseflam	16233
#116	pulmotide'/exp OR pulmotide	16233
#117	'respicort'/exp OR respicort	16233
#118	'rhinocort'/exp OR rhinocort AND aqua	95
#119	'rhinocort'/exp OR rhinocort AND aqueous	163
#120	'rhinocort'/exp OR rhinocort AND ('hayfever'/exp OR hayfever)	9

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#121	s AND 1320	6165
#122	's1320'/exp OR s1320	16249
#123	spirocort'/exp OR spirocort	16233
#124	'uceris'/exp OR uceris	16233
#125	#107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 #OR 112 #OR 113 #OR 114 #OR 115 #OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124	16233
#126	((#84 AND #106 AND #125) AND #55) AND #14 AND [embase]/lim	168
#127	#126 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	21
#128	'fluticasone'/exp OR fluticasone	13873
#129	'flixonase'/exp OR flixonase	5975
#130	'fluticasone'/exp OR fluticasone AND ('propionate'/exp OR propionate)	8394
#131	flonase'/exp OR flonase	5971
#132	'flovent'/exp OR flovent	5980
#133	'cutivate'/exp OR cutivate	5974
#134	'floxotide'/exp OR floxotide	5994
#135	#128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134	13885
#136	(#135 AND #55) AND #15 AND [embase]/lim	206
#137	#136 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	24

Data wyszukiwania 25.08.2015r.

Tabela 123. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazania: całoroczny nieżyt nosa

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"Rhinitis, Allergic, Perennial" [MeSH]	7332
#2	perennial rhinitis	8007
#3	Rhinitis, Allergic, Nonseasonal	7893
#4	perennial allergic rhinitis	7888
#5	perennial allergic rhinoconjunctivitis	410
#6	persistent allergic rhinitis	933

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	8473
#8	Mometasone [Supplementary Concept]	566
#9	Sch 32088	737
#10	Sch-32088	737
#11	Nasonex	741
#12	Rinelon	737
#13	Elocon	736
#14	mometasone furoate monohydrate	0
#15	9, 21 dichloro 11, 17 dihydroxy 16 methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione 17 (2 furoate)	1
#16	allermox aqueous	148582
#17	asmanex	5
#18	asmanex twisthaler	4
#19	dermotasone	0
#20	dermovel	0
#21	ecural	3
#22	elica	3
#23	elocom	1
#24	elocon	738
#25	elocyn	0
#26	elomet	0
#27	eloson	1
#28	flumeta	0
#29	mefurosan	0
#30	metaspray	0
#31	momate	0
#32	mometasone	804
#33	mometasone 17 (2 furoate)	43

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#34	mometasone 17 furoate	76
#35	mometasone furoate monohydrate	737
#36	monovel	0
#37	morecort	0
#38	motaderm	0
#39	nasonex	741
#40	nasonex nasal spray	164
#41	novasone lotion	1334
#42	rinelon	737
#43	rivelon	0
#44	sch32088	0
#45	uniclar	0
#46	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	2070
#47	Budesonide [MesH]	3710
#48	Budesonide	4961
#49	Pulmicort	4976
#50	Budesonide, (S)-Isomer	7
#51	Budesonide, (R)-Isomer	0
#52	Horacort	4961
#53	Rhinocort	4962
#54	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregn 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal	0
#55	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal	0
#56	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione cyclic 16, 17 acetal with butyraldehyde	0
#57	16alpha, 17beta butylidenedioxy 11beta, 21 dihydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#58	allercort	0
#59	aquacort	0
#60	b cort	138
#61	budecol	0
#62	budecort	5
#63	budecort nasal	1
#64	budecort nt	0
#65	budefat	1
#66	budeflam	0
#67	budenase aq	3533
#68	budenoside	16
#69	budes	1
#70	budeson	1
#71	budeson 3	1
#72	budair	1
#73	budicort respules	26
#74	budon	1
#75	bunase	0
#76	butacort	0
#77	butacort aqueous	148582
#78	clebudan	0
#79	cycortide	0
#80	dexbudesonide	0
#81	duasma	0
#82	eltair	3
#83	entocort	29
#84	entocort ec	9

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#85	esonide	0
#86	giona easyhaler	3
#87	inflammide	0
#88	inflanaze	0
#89	map 0010	14
#90	map0010	0
#91	miflonide	1
#92	miflonide inhaler	0
#93	neo-rinactive	0
#94	novopulmon	3
#95	numark	2
#96	olfex	0
#97	olfex bucal	1851
#98	preferid	5
#99	pregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal, 11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxy	0
#100	pulmaxan	0
#101	pulmicon susp for nebuliser	0
#102	pulmicon susp for nebulizer	0
#103	pulmicort flexhaler	3
#104	pulmicort nasal	478
#105	pulmicort nasal turbohaler	0
#106	pulmicort respules	25
#107	pulmicort turbuhaler	300
#108	pulmoliseflam	0
#109	pulmotide	0
#110	respicort	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#111	rhinocort aqua	17
#112	rhinocort aqueous	80
#113	rhinocort hayfever	169
#114	s 1320	1745
#115	s1320	1
#116	spirocort	0
#117	uceris	3
#118	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 #OR 112 #OR 113 #OR 114 #OR 115 #OR #116 OR #117 OR #118	12272
#119	#46 AND #119	88
#120	#119 AND #7	32
#121	Fluticasone [Supplementary Concept]	2384
#122	Fluticasone	3594
#123	Flixonase	3595
#124	fluticasone propionate	3594
#125	Flonase	3595
#126	Flovent	3597
#127	Cutivate	3594
#128	Flixotide	3601
#129	#121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128	3607
#130	(#46 AND #129) AND #7	41

Data wyszukiwania 24.08.2015r.

Tabela 124. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* dla wskazania: całoroczny nieżyt nosa

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	perennial rhinitis	1599

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mometazanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#2	Rhinitis, Allergic, Nonseasonal	7
#3	perennial allergic rhinitis	1523
#4	perennial allergic rhinoconjunctivitis	125
#5	persistent allergic rhinitis	374
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1859
#7	mometasone	799
#8	Sch 32088	0
#9	Sch-32088	0
#10	Nasonex	55
#11	Rinelon	0
#12	Elocon	9
#13	mometasone furoate monohydrate	12
#14	9, 21 dichloro 11, 17 dihydroxy 16 methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione 17 (2 furoate)	0
#15	allermox aqueous	0
#16	asmanex	8
#17	asmanex twisthaler	2
#18	dermotasone	0
#19	dermovel	0
#20	ecural	3
#21	elica	0
#22	elocom	0
#23	elocon	9
#24	elocyn	0
#25	elomet	2
#26	eloson	7
#27	flumeta	0
#28	mefurosan	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#29	metaspray	0
#30	momate	0
#31	mometasone	799
#32	mometasone 17 (2 furoate)	76
#33	mometasone 17 furoate	95
#34	mometasone furoate monohydrate	12
#35	monovel	0
#36	morecort	0
#37	motaderm	0
#38	nasonex	55
#39	nasonex nasal spray	37
#40	novasone lotion	0
#41	rinelon	0
#42	rivelon	0
#43	sch32088	0
#44	uniclar	0
#45	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	822
#46	Budesonide	3376
#47	Pulmicort	210
#48	Budesonide, (S)-Isomer	3
#49	Budesonide, (R)-Isomer	1
#50	Horacort	13
#51	Rhinocort	65
#52	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal	0
#53	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#54	11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione cyclic 16, 17 acetal with butyraldehyde	0
#55	16alpha, 17beta butylidenedioxy 11beta, 21 dihydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione	0
#56	allercort	0
#57	aquacort	0
#58	b cort	24
#59	budecol	2
#60	budecort	6
#61	budecort nasal	2
#62	budecort nt	0
#63	budefat	1
#64	budeflam	0
#65	budenase aq	0
#66	budenoside	20
#67	budes	9
#68	budeson	4
#69	budeson 3	4
#70	budiair	1
#71	budicort respules	0
#72	budon	1
#73	bunase	0
#74	butacort	0
#75	butacort aqueous	0
#76	clebudan	0
#77	cycortide	0
#78	dexbudesonide	0
#79	duasma	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#80	eltair	0
#81	entocort	28
#82	entocort ec	5
#83	esonide	0
#84	giona easyhaler	5
#85	inflammide	1
#86	inflanaze	0
#87	map 0010	4
#88	map0010	0
#89	miflonide	5
#90	miflonide inhaler	2
#91	neo-rinactive	0
#92	novopulmon	0
#93	numark	0
#94	olfex	0
#95	olfex bucal	0
#96	preferid	6
#97	pregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal, 11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxy	0
#98	pulmaxan	0
#99	pulmicon susp for nebuliser	0
#100	pulmicon susp for nebulizer	0
#101	pulmicort flexhaler	0
#102	pulmicort nasal	42
#103	pulmicort nasal turbohaler	8
#104	pulmicort respules	28
#105	pulmicort turbuhaler	94

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#106	pulmoliseflam	0
#107	pulmotide	0
#108	respicort	0
#109	rhinocort aqua	35
#110	rhinocort aqueous	20
#111	rhinocort hayfever	2
#112	s 1320	184
#113	s1320	3
#114	spirocort	2
#115	uceris	2
#116	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 #OR 112 #OR 113 #OR 114 #OR 115 #OR #116	3616
#117	(#45 AND #116) AND #6	36
#118	Fluticasone	3519
#119	Flixonase	13
#120	fluticasone propionate	2411
#121	Flonase	21
#122	Flovent	37
#123	Cutivate	8
#124	Flixotide	74
#125	#118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124	3540
#126	(#45 AND #125) AND #6	46

Data wyszukiwania 25.08.2015r.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mometazanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 125. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania: całoroczny nieżyt nosa

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	perennial AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)	5068
#2	rhinitis, AND allergic, AND nonseasonal	12
#3	perennial AND allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)	4246
#4	perennial AND allergic AND ('rhinoconjunctivitis'/exp OR rhinoconjunctivitis)	355
#5	persistent AND allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)	15321
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6486
#7	'mometasone'/exp OR mometasone	3779
#8	sch AND 32088	8
#9	'sch 32088'/exp OR 'sch 32088'	3667
#10	'nasonex'/exp OR nasonex	3670
#11	'rinelon'/exp OR rinelon	3667
#12	'elocon'/exp OR elocon	3668
#13	'mometasone'/exp OR mometasone AND furoate AND monohydrate	19
#14	9, AND 21 AND dichloro AND 11, AND dihydroxy AND 16 AND methylpregna AND 1, AND 4 AND ('diene'/exp OR diene) AND 3, AND 20 AND dione AND 17 AND 2 AND furoate	0
#15	allermaxaqueous	0
#16	allermx AND aqueous	0
#17	asmanex'/exp OR asmanex	3668
#18	'asmanex'/exp OR asmanex AND ('twisthaler'/exp OR twisthaler)	282
#19	'dermotasone'/exp OR dermotasone	3667
#20	'dermovel'/exp OR dermovel	3667
#21	'ecural'/exp OR ecural	3667
#22	'elica'/exp OR elica	3696
#23	elocom'/exp OR elocom	3667
#24	'elocon'/exp OR elocon	3668
#25	'elocyn'/exp OR elocyn	3667
#26	'elomet'/exp OR elomet	3667

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#27	'eloson'/exp OR eloson	3667
#28	'flumeta'/exp OR flumeta	3667
#29	'mefurosan'/exp OR mefurosan	3667
#30	'metaspray'/exp OR metaspray	3667
#31	momate'/exp OR momate	3667
#32	'mometasone'/exp OR mometasone	3779
#33	mometasone'/exp OR mometasone AND 17 AND 2 AND furoate	1017
#34	'mometasone'/exp OR mometasone AND 17 AND furoate	1045
#35	'mometasone'/exp OR mometasone AND furoate AND monohydrate	19
#36	'monovel'/exp OR monovel	3667
#37	morecort'/exp OR morecort	3667
#38	'motaderm'/exp OR motaderm	3667
#39	'nasonex'/exp OR nasonex	3670
#40	nasonexnasal AND ('spray'/exp OR spray)	0
#41	novasone AND ('lotion'/exp OR lotion)	2
#42	rinelon'/exp OR rinelon	3667
#43	'rivelon'/exp OR rivelon	3667
#44	'sch32088'/exp OR sch32088	3667
#45	'uniclar'/exp OR uniclar	3667
#46	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	3813
#47	'budesonide'/exp OR budesonide	17568
#48	'pulmicort'/exp OR pulmicort	16244
#49	'rhinocort'/exp OR rhinocort	16232
#50	horacort	5

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#51	11beta, AND 16alpha, AND 17, AND 21 AND tetrahydroypregn AND 1, AND 4 AND ('diene'/exp OR diene) AND 3, AND 20 AND dione AND 16, AND 17 AND butyraldehydecyclic AND ('acetal'/exp OR acetal)	0
#52	11beta, AND 16alpha, AND 17, AND 21 AND tetrahydroypregna AND 1, AND 4 AND ('diene'/exp OR diene) AND 3, AND 20 AND dione AND 16, AND 17 AND butyraldehydecyclic AND ('acetal'/exp OR acetal)	0
#53	11beta, AND 16alpha, AND 17, AND 21 tetrahydroypregna AND 1, AND 4 AND ('diene' diene) AND 3, AND 20 AND dionecyclic AND 16, AND 17 AND ('acetal'/exp OR acetal) AND with AND ('butyraldehyde'/exp OR butyraldehyde)	0
#54	16alpha, AND 17beta AND butylidenedioxy AND 11beta, AND 21 AND dihydroypregna AND 1, AND 4 AND ('diene'/exp OR diene) AND 3, AND 20 AND dione	0
#55	'allercort'/exp OR allercort	16230
#56	'aquacort'/exp OR aquacort	16230
#57	b AND cort	3394
#58	'budecol'/exp OR budecol	16230
#59	'budecort'/exp OR budecort	16230
#60	'budecort'/exp OR budecort AND nasal	1090
#61	'budecort'/exp OR budecort AND nt	12
#62	budifat'/exp OR budifat	16230
#63	'budeflam'/exp OR budeflam	16230
#64	budenase AND aq	0
#65	'budenoside'/exp OR budenoside	16233
#66	'budes'/exp OR budes	16233
#67	'budeson'/exp OR budeson	16230
#68	budeson'/exp OR budeson AND 3	16167
#69	budiair'/exp OR budiair	16230
#70	budicort AND respules	0
#71	'budon'/exp OR budon	16231
#72	'bunase'/exp OR bunase	16230
#73	'butacort'/exp OR butacort	16230

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#74	'butacort'/exp OR butacort AND aqueous	163
#75	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 (47-74)	20982
#76	'clebudan'/exp OR clebudan	16232
#77	cycortide'/exp OR cycortide	16232
#78	'dexbudesonide'/exp OR dexbudesonide	16232
#79	'duasma'/exp OR duasma	16232
#80	'eltair'/exp OR eltair	16237
#81	entocort'/exp OR entocort	16233
#82	'entocort'/exp OR entocort AND ec	145
#83	'esonide'/exp OR esonide	16232
#84	giona AND ('easyhaler'/exp OR easyhaler)	6
#85	'inflammide'/exp OR inflammide	16233
#86	'inflanaze'/exp OR inflanaze	16232
#87	map AND 0010	64
#88	'map0010'/exp OR map0010	16232
#89	'miflonide'/exp OR miflonide	16232
#90	'miflonide'/exp OR miflonide AND ('inhaler'/exp OR inhaler)	1950
#91	'neo rinactive'/exp OR 'neo rinactive'	16232
#92	'novopulmon'/exp OR novopulmon	16232
#93	'numark'/exp OR numark	16266
#94	'olfex'/exp OR olfex	16232
#95	olfexbucal	0
#96	'preferid'/exp OR preferid	16232
#97	#76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96	16337
#98	pulmaxan'/exp OR pulmaxan	16233

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#99	pulmicon AND susp AND for AND ('nebuliser'/exp OR nebuliser)	0
#100	pulmicon AND susp AND for AND ('nebulizer'/exp OR nebulizer)	0
#101	'pulmicort'/exp OR pulmicort AND flexhaler	28
#102	'pulmicort'/exp OR pulmicort AND nasal	1090
#103	'pulmicort'/exp OR pulmicort AND nasal AND turbohaler	2
#104	'pulmicort'/exp OR pulmicort AND respules	139
#105	'pulmicort'/exp OR pulmicort AND ('turbuhaler'/exp OR turbuhaler)	1532
#106	'pamoliseflam'/exp OR pulmoliseflam	16233
#107	pulmotide'/exp OR pulmotide	16233
#108	'respicort'/exp OR respicort	16233
#109	'rhinocort'/exp OR rhinocort AND aqua	95
#110	'rhinocort'/exp OR rhinocort AND aqueous	163
#111	'rhinocort'/exp OR rhinocort AND ('hayfever'/exp OR hayfever)	9
#112	s AND 1320	6165
#113	's1320'/exp OR s1320	16249
#114	spirocort'/exp OR spirocort	16233
#115	'uceris'/exp OR uceris	16233
#116	#98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 #OR 112 #OR 113 #OR 114 #OR 115	16233
#117	((#75 AND #97 AND #116) AND #46) AND #6 AND [embase]/lim	147
#118	#117 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	12
#119	'fluticasone'/exp OR fluticasone	13873
#120	'flixonase'/exp OR flixonase	5975
#121	'fluticasone'/exp OR fluticasone AND ('propionate'/exp OR propionate)	8394
#122	flonase'/exp OR flonase	5971
#123	'flovent'/exp OR flovent	5980
#124	'cutivate'/exp OR cutivate	5974

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#125	'floxotide'/exp OR flixotide	5994
#126	#119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125	13885
#127	(#126 AND #46) AND #6 AND [embase]/lim	167
#128	#127 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	19

Data wyszukiwania 25.08.2015r.

Tabela 126. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazania: polipy (szerokie wyszukiwanie dla MOM i FLU)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Nasal Polyps [Mesh]	5211
#2	Nasal Polyp	6649
#3	Nasal Polyps	6397
#4	nose polyp	6538
#5	nasal papilloma	1374
#6	nasal polyposis	6935
#7	nose polyposis	974
#8	papilloma, nasi	10
#9	polyposis nasi	40
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	8419
#11	Mometasone [Supplementary Concept]	566
#12	Sch 32088	737
#13	Sch-32088	737
#14	Nasonex	741
#15	Rinelon	737
#16	Elocon	736
#17	mometasone furoate monohydrate	0
#18	9, 21 dichloro 11, 17 dihydroxy 16 methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione 17 (2 furoate)	1
#19	allermax aqueous	148582
#20	asmanex	5

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#21	asmanex twisthaler	4
#22	dermotasone	0
#23	dermovel	0
#24	ecural	3
#25	elica	3
#26	elocom	1
#27	elocon	738
#28	elocyn	0
#29	elomet	0
#30	elosan	1
#31	flumeta	0
#32	mefurosan	0
#33	metaspray	0
#34	momate	0
#35	mometasone	804
#36	mometasone 17 (2 furoate)	43
#37	mometasone 17 furoate	76
#38	mometasone furoate monohydrate	737
#39	monovel	0
#40	morecort	0
#41	motaderm	0
#42	nasonex	741
#43	nasonex nasal spray	164
#44	novasone lotion	1334
	rinelon	737
#45	rivelon	0
#46	sch32088	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#47	uniclar	0
#48	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	2070
#49	#10 AND #48	57
#50	Fluticasone [Supplementary Concept]	2384
#51	Fluticasone	3594
#52	Flixonase	3595
#53	fluticasone propionate	3594
#54	Flonase	3595
#55	Flovent	3597
#56	Cutivate	3594
#57	Flixotide	3601
#58	#122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128	3607
#59	#10 AND #58	68

Data wyszukiwania 24.08.2015r.

Tabela 127. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania: polipy (szerokie wyszukiwanie dla MOM i FLU)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Nasal Polyps] explode all trees	226
#2	Nasal Polyp	189
#3	Nasal Polyps	417
#4	nose polyp	134
#5	nasal papilloma	8
#6	nasal polyposis	283
#7	nose polyposis	95
#8	papilloma, nasi	4
#9	polyposis nasi	10
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	8419

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#11	mometasone	799
#12	Sch 32088	0
#13	Sch-32088	0
#14	Nasonex	55
#15	Rinelon	0
#16	Elocon	9
#17	mometasone furoate monohydrate	12
#18	9, 21 dichloro 11, 17 dihydroxy 16 methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione 17 (2 furoate)	0
#19	allermox aqueous	0
#20	asmanex	8
#21	asmanex twisthaler	2
#22	dermotasone	0
#23	dermovel	0
#24	ecural	3
#25	elica	0
#26	elocom	0
#27	elocon	9
#28	elocyn	0
#29	elomet	2
#30	eloson	7
#31	flumeta	0
#32	mefurosan	0
#33	metaspray	0
#34	momate	0
#35	mometasone	799
#36	mometasone 17 (2 furoate)	76
#37	mometasone 17 furoate	95

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#38	mometasone furoate monohydrate	12
#39	monovel	0
#40	morecort	0
#41	motaderm	0
#42	nasonex	55
#43	nasonex nasal spray	37
#44	novasone lotion	0
#45	rinelon	0
#46	rivelon	0
#47	sch32088	0
#48	uniclar	0
#49	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	822
#50	#10 AND #49	50
#51	Fluticasone	3519
#52	Flixonase	13
#53	fluticasone propionate	2411
#54	Flonase	21
#55	Flovent	37
#56	Cutivate	8
#57	Flixotide	74
#58	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	3540
#59	#10 AND #58	64

Data wyszukiwania 25.08.2015r.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 128. 5strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania: polipy (szerokie wyszukiwanie dla MOM i FLU)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	nasal AND ('polyp'/exp OR polyp)	6824
#2	nasal AND ('polyps'/exp OR polyps)	7220
#3	'nose'/exp OR nose AND ('polyp'/exp OR polyp)	8873
#4	nasal AND ('papilloma'/exp OR papilloma)	970
#5	nasal AND ('polyposis'/exp OR polyposis)	2991
#6	'nose'/exp OR nose AND ('polyposis'/exp OR polyposis)	2953
#7	papilloma, AND nasi	13
#8	polyposis'/exp OR polyposis AND nasi	102
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	10710
#10	'mometasone'/exp OR mometasone	3779
#11	sch AND 32088	8
#12	'sch 32088'/exp OR 'sch 32088'	3667
#13	'nasonex'/exp OR nasonex	3670
#14	'rinelon'/exp OR rinelon	3667
#15	'elocon'/exp OR elocon	3668
#16	'mometasone'/exp OR mometasone AND furoate AND monohydrate	19
#17	9, AND 21 AND dichloro AND 11, AND dihydroxy AND 16 AND methylpregna AND 1, AND 4 AND ('diene'/exp OR diene) AND 3, AND 20 AND dione AND 17 AND 2 AND furoate	0
#18	allermaxaqueous	0
#19	allermax AND aqueous	0
#20	asmanex'/exp OR asmanex	3668
#21	'asmanex'/exp OR asmanex AND ('twisthaler'/exp OR twisthaler)	282
#22	'dermotasone'/exp OR dermotasone	3667
#23	'dermovel'/exp OR dermovel	3667
#24	'ecural'/exp OR ecural	3667
#25	'elica'/exp OR elica	3696
#26	elocom'/exp OR elocom	3667

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mometazanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#27	'elocon'/exp OR elocon	3668
#28	'elocyn'/exp OR elocyn	3667
#29	'elomet'/exp OR elomet	3667
#30	'eloson'/exp OR eloson	3667
#31	'flumeta'/exp OR flumeta	3667
#32	'mefurosan'/exp OR mefurosan	3667
#33	'metaspray'/exp OR metaspray	3667
#34	momate'/exp OR momate	3667
#35	'mometasone'/exp OR mometasone	3779
#36	mometasone'/exp OR mometasone AND 17 AND 2 AND furoate	1017
#37	'mometasone'/exp OR mometasone AND 17 AND furoate	1045
#38	'mometasone'/exp OR mometasone AND furoate AND monohydrate	19
#39	'monovel'/exp OR monovel	3667
#40	morecort'/exp OR morecort	3667
#41	'motaderm'/exp OR motaderm	3667
#42	'nasonex'/exp OR nasonex	3670
#43	nasonexnasal AND ('spray'/exp OR spray)	0
#44	novasone AND ('lotion'/exp OR lotion)	2
	rinelon'/exp OR rinelon	3667
#45	'rivelon'/exp OR rivelon	3667
#46	'sch32088'/exp OR sch32088	3667
#47	'uniclar'/exp OR uniclar	3667
#48	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	3813
#49	#9 AND #48 AND [embase]/lim	219
#50	#49 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	29

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#51	'fluticasone'/exp OR fluticasone	13873
#52	'flixonase'/exp OR flixonase	5975
#53	'fluticasone'/exp OR fluticasone AND ('propionate'/exp OR propionate)	8394
#54	flonase'/exp OR flonase	5971
#55	'flovent'/exp OR flovent	5980
#56	'cutivate'/exp OR cutivate	5974
#57	'flixotide'/exp OR flixotide	5994
#58	#120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125	13885
#59	(#126 AND #46) AND #6 AND [embase]/lim	322
#60	#127 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	43

Data wyszukiwania 25.08.2015r.

Tabela 129. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazania: polipy (wyszukiwanie badań H2H dla MOM i BUD)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	mometasone OR "5ch 32088" OR 5ch-32088 OR Nasonex OR Rinelon OR Elocon OR "mometasone furoate monohydrate" OR "9, 21 dichloro 11, 17 dihydroxy 16 methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione 17 (2 furoate)" OR "allermox aqueous" OR asmanex OR "asmanex twisthaler" OR dermatasone OR dermoxol OR ecural OR elica OR elocon OR elocyn OR elomet OR eloson OR flumeta OR mefurosan OR metaspray OR momate OR "mometasone 17 (2 furoate)" OR "mometasone 17 furoate" OR monovel OR morecort OR motaderm OR "nasonex nasal spray" OR "novasone lotion" OR rivelon OR sch32088 OR uniclar OR "mometasone furoate" [Supplementary Concept]	2144
#2	Budesonide OR Pulmicort) OR "Budesonide, (S)-Isomer" OR "Budesonide, (R)-Isomer") OR Horacort) OR Rhinocort) OR "11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregn 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal ") OR "11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal ") OR "11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione cyclic 16, 17 acetal with butyraldehyde") OR "16alpha, 17beta butylidenedioxy 11beta, 21 dihydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione") OR allercort) OR aquacort) OR " b cort") OR budecol) OR budecort) OR "budecort nasal") OR "budecort nt") OR budefat) OR budeflam) OR "budenase aq") OR budenoside) OR budes) OR budeson) OR "budeson 3") OR budiair) OR "budicort respules") OR "budon") OR bunase) OR butacort) OR "butacort aqueous") OR clebudan) OR cycortide) OR "desona nasal") OR dexbudesonide) OR duasma) OR eltair) OR entocort) OR "entocort ec") OR esonide) OR "giona easyhaler") OR inflammide) OR inflanaze) OR "map 0010") OR map0010) OR miflonide) OR "miflonide inhaler ") OR "neo-rinactive ") OR novopulmon) OR numark) OR olfex) OR "olfex bucal") OR preferid) OR "pregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal, 11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxy") OR pulmaxan) OR "pulmicon susp for nebuliser") OR "pulmicort flexhaler") OR "pulmicort nasal") OR "pulmicort nasal turbohaler") OR "pulmicort respules ") OR "pulmicort turbuhaler") OR pulmoliseflam) OR pulmotide) OR respicort) OR "rhinocort aqua") OR "rhinocort aqueous") OR "rhinocort hayfever") OR "s 1320") OR s1320) OR spirocort) OR uceris) OR "Budesonide"[Mesh]	3325356

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furanian mometazanu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu palipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#3	"Nasal Polyp" OR "Nasal Polyps" OR "nose polyp" OR "nasal papilloma " OR "nasal polyposis " OR "nose polyposis " OR "papilloma, nasi " OR "polyposis nasi" OR "Nasal Polyps"[Mesh]	6868
#4	((#1) AND #2) AND #3	54

Data wyszukiwania 25.08.2015r.

Tabela 130. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania: polipy (wyszukiwanie badań H2H dla MOM i BUD)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	mometasone or "Sch 32088" or Sch-32088 or Nasonex or Rinelon or Elocon or "mometasone furoate monohydrate" or "9, 21 dichloro 11, 17 dihydroxy 16 methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione 17 (2 furoate" or "allergmax aqueous" or asmanex or "asmanex twisthaler" or dermatosone or dermoveel or ecural or elica or elocon or elocyn or elomet or eloson or flumeta or mefurosan or metaspray or momate or "mometasone 17 (2 furoate" or "mometasone 17 furoate" or monovel or morecort or motaderm or "nasonex nasal spray" or "novasone lotion" or rivelon or sch32088 or uniclair or "mometasone furoate" (Word variations have been searched)	834
#2	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1316
#3	Budesonide or Pulmicort or "Budesonide, (S-Isomer" or "Budesonide, (R-Isomer" or Horacort or Rhinocort or "11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal " or "11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal " or "11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione cyclic 16, 17 acetal with butyraldehyde" or "16alpha, 17beta butylidenedioxy 11beta, 21 dihydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione" or allercort or aquacort or " b cort" or budecol or budecort or "budecort nasal" or " budecort nt" or budefat or budeflam or "budenase aq" or budenoside or budes or budeson or "budeson 3" or budiair or "budicort respules" or "budon" or bunase or butacort or "butacort aqueous" or clebudan or cycortide or "desona nasal" or dexbudesonide or duasma or eltair or entocort or "entocort ec" or esonide or "giona easyhaler" or inflammid or inflanaze or "map 0010" or map0010 or miflonide or "miflonide inhaler " or "neo-rinactive " or novopulmon or numark or olfex or "olfex bucal" or preferid or "pregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal, 11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxy" or pulmaxan or "pulmicon susp for nebuliser" or "pulmicort flexhaler" or "pulmicort nasal" or "pulmicort nasal turbohaler" or "pulmicort respules " or "pulmicort turbuhaler" or pulmoliseflam or pulmotide or respicort or "rhinocort aqua" or "rhinocort aqueous" or "rhinocort hayfever" or "s 1320" or s1320 or spirocort or uceris (Word variations have been searched)	3429
#4	#2 or #3	3429
#5	MeSH descriptor: [Nasal Polyps] explode all trees	226
#6	"Nasal Polyp" or "Nasal Polyps" or "nose polyp" or "nasal papilloma " or "nasal polyposis " or "nose polyposis " or "papilloma, nasi " or "polyposis nasi" (Word variations have been searched)	558
#7	#5 or #6	558
#8	#1 and #4 and #7	15

Data wyszukiwania 25.08.2015r.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 131. 5.strategia wyszukiwania w bazie **EMBASE** dla wskazania: polipy (wyszukiwanie badań H2H dla MOM i BUD)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	'mometasone'/exp OR mometasone	3776
#2	'sch 32088'	8
#3	nasonex OR 'nasonex'/exp	3667
#4	'rinelon'/exp OR rinelon	3664
#5	'elocon'/exp OR elocon	3665
#6	'mometasone furoate monohydrate'	13
#7	'9, 21 dichloro 11, 17 dihydroxy 16 methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione 17 (2 furoate)'	0
#8	'allermox aqueous'	0
#9	'asmanex'/exp OR asmanex	3665
#10	'asmanex twisthaler' OR 'asmanex twistahler'	34
#11	'dermotasone'/exp OR dermotasone	3664
#12	'dermoveil'/exp OR dermoveil	3664
#13	'ecural'/exp OR ecural	3664
#14	'elica'/exp OR elica	3693
#15	'elocom'/exp OR elocom	3664
#16	'elocon'/exp OR elocon	3665
#17	'elocyn'/exp OR elocyn	3664
#18	'elomet'/exp OR elomet	3664
#19	'eloson'/exp OR eloson	3664
#20	'flumeta'/exp OR flumeta	3664
#21	'mefurosan'/exp OR mefurosan	3664
#22	'metaspray'/exp OR metaspray	3664
#23	'momate'/exp OR momate	3664
#24	'mometasone'/exp OR mometasone	3776
#25	'mometasone 17 furoate'	1
#26	'mometasone 17 (2 furoate)'	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#27	'monovel'/exp OR monovel	3664
#28	'morecort'/exp OR morecort	3664
#29	'motaderm'/exp OR motaderm	3664
#30	'nasonex nasal spray'	4
#31	'novasone lotion'	0
#32	'rivelon' OR 'rivelon/exp'	0
#33	'uniclar'/exp OR unclar	3664
#34	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	3810
#35	'budesonide'/exp OR budesonide	17565
#36	'pulmicort'/exp OR pulmicort	16242
#37	'rhinocort'/exp OR rhinocort	16230
#38	'horacort'	5
#39	'11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal'	0
#40	'11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal'	0
#41	'11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione cyclic 16, 17 acetal with butyraldehyde'	0
#42	'16alpha, 17beta butylidenedioxy 11beta, 21 dihydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione'	0
#43	'allercort'/exp OR allercort	16228
#44	'aquacort'/exp OR aquacort	16228
#45	'b cort'	1
#46	'budecol'/exp OR budecol	16228
#47	'budecort'/exp OR budecort	16228
#48	'budecort nasal'	0
#49	'budecort nt'	0
#50	'budefat'/exp OR budefat	16228

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#51	'budeflam'/exp OR budeflam	16228
#52	'budenase aq'	0
#53	'budenoside'/exp OR budenoside	16231
#54	'budes'/exp OR budes	16231
#55	'budeson'/exp OR budeson	16228
#56	'budeson 3' OR 'budeson 3'/exp	16228
#57	'budair'/exp OR budair	16228
#58	'budicort respules' OR 'budicort respules'/exp	16228
#59	'budon'/exp OR budon	16229
#60	'bunase'/exp OR bunase	16228
#61	'butacort'/exp OR butacort	16228
#62	'butacort aqueous' OR 'butacort aqueous'/exp	16228
#63	'clebudan'/exp OR clebudan	16228
#64	'cycortide'/exp OR cycortide	16228
#65	'dexbudesonide'/exp OR dexbudesonide	16228
#66	'duasma'/exp OR duasma	16228
#67	'eltair'/exp OR eltair	16233
#68	'entocort'/exp OR entocort	16229
#69	'esonide'/exp OR esonide	16228
#70	'giona easyhaler' OR 'giona easyhaler'/exp	16228
#71	'inflammide'/exp OR inflammide	16229
#72	'inflanaze'/exp OR inflanaze	16228
#73	'map 0010' OR 'map 0010'/exp	16228
#74	'miflonide'/exp OR miflonide	16228
#75	'neo rinactive'/exp OR 'neo rinactive'	16228
#76	'novopulmon'/exp OR novopulmon	16228
#77	'numark'/exp OR numark	16228

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#78	'olfex'/exp OR olfex	16228
#79	olfexbucal	0
#80	'preferid'/exp OR preferid	16228
#81	'pregna 1, 4 diene 3, 20 dione 16, 17 butyraldehyde cyclic acetal, 11beta, 16alpha, 17, 21 tetrahydroxy'	0
#82	'pulmaxan'/exp OR pulmaxan	16228
#83	'pulmicon susp for nebuliser' OR 'pulmicon susp for nebuliser'/exp	16228
#84	'pulmicort nasal' OR 'pulmicort nasal'/exp	16228
#85	'pulmicort nasal turbohaler' OR 'pulmicort nasal turbohaler'/exp	16228
#86	'pulmicort respules' OR 'pulmicort respules'/exp	16229
#87	'pulmicort turbuhaler' OR 'pulmicort turbuhaler'/exp	16233
#88	'pulmoliseflam'/exp OR pulmoliseflam	16228
#89	'pulmotide'/exp OR pulmotide	16228
#90	'respicort'/exp OR respicort	16228
#91	'rhinocort aqua' OR 'rhinocort aqua'/exp	16228
#92	'rhinocort aqueous' OR 'rhinocort aqueous'/exp	16228
#93	'rhinocort hayfever' OR 'rhinocort hayfever'/exp	16228
#94	s1320 OR 's1320'/exp	16244
#95	'spirocort'/exp OR spirocort	16228
#96	'uceris'/exp OR uceris	16228
#97	's 1320' AND 's 1320'/exp	3
#98	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97	17642
#99	'nose polyp'/exp	8253
#100	'nose polyp'	8253
#101	'nasal papilloma' OR 'nasal papilloma'/exp	8281

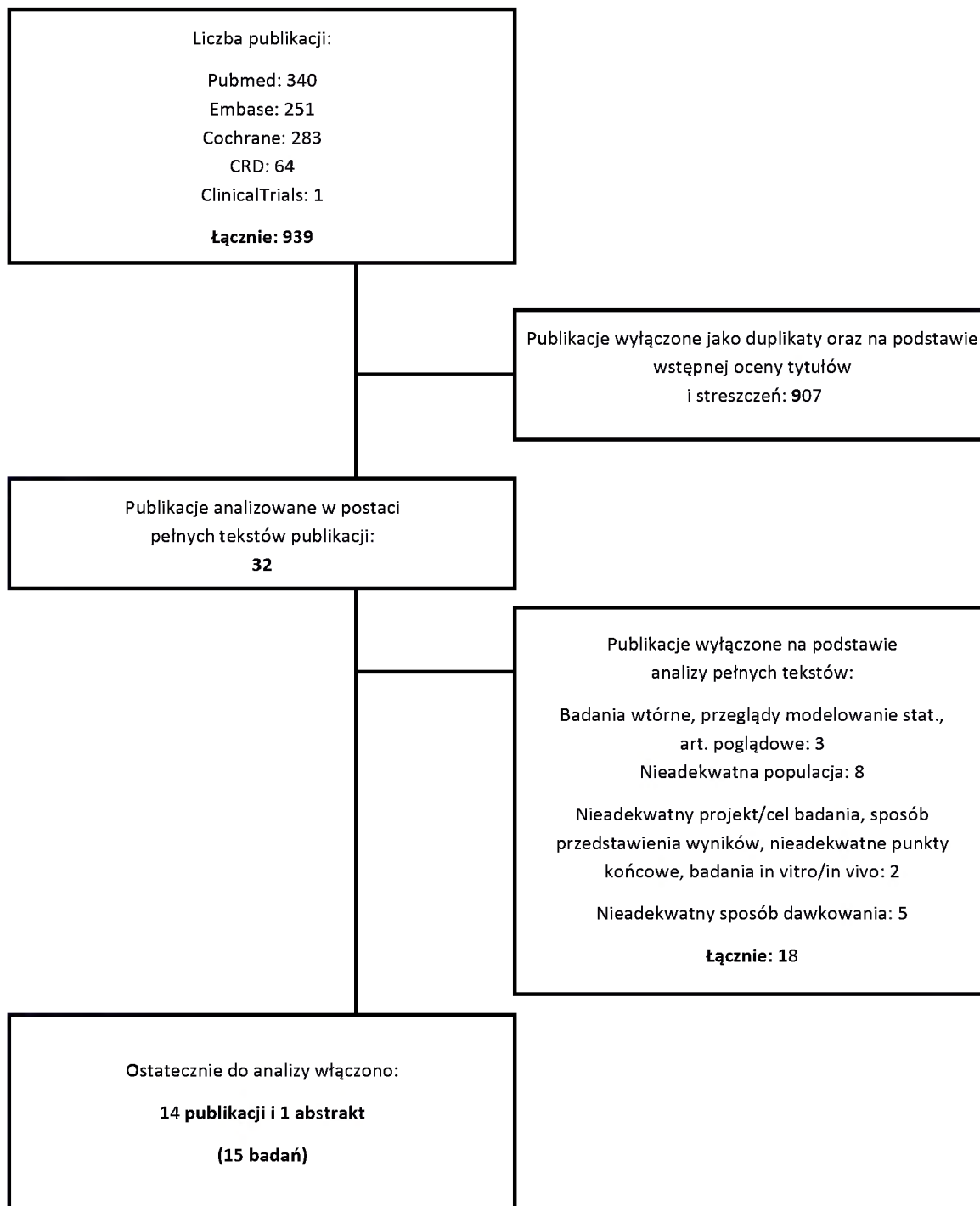
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasametyn (furainian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub cataracznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#102	'nasal polyposis' OR 'nasal polyposis'/exp	8560
#103	'nose polyposis' OR 'nose polyposis'/exp	8254
#104	'papilloma, nasi' OR 'papilloma, nasi'/exp	8253
#105	'polyposis nasi' OR 'polyposis nasi'/exp	8261
#106	'nasal polyps' OR 'nasal polyps'/exp	8754
#107	#99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106	9074
#108	#34 AND #98 AND #107	102

Data wyszukiwania 25.08.2015r.

15.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM):



15.4. Opis skali Jadad – ocena włączonych do analizy badań RCT

Tabela 132. Opis skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

Tabela 133. Ocena wiarygodności badania *Agertoft 1999*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	4

Tabela 134. Ocena wiarygodności badania *Ehnhage 2009*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	3

Tabela 135. Ocena wiarygodności badania Filipovic 2007 – abstrakt

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	0
SUMA	1

Tabela 136. Ocena wiarygodności badania Gupta 2004

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	3

Tabela 137. Ocena wiarygodności badania Holmberg 1997

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	3

Tabela 138. Ocena wiarygodności badania Jankowski 2009

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	3

Tabela 139. Ocena wiarygodności badania Keith 2000

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	5

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 140. Ocena wiarygodności badania Lund 1998

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	5

Tabela 141. Ocena wiarygodności badania Mak 2013

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	3

Tabela 142. Ocena wiarygodności badania Mandl 1997

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	5

Tabela 143. Ocena wiarygodności badania Meltzer 2013

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	5

Tabela 144. Ocena wiarygodności badania NCT00783224

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	2

Tabela 145. Ocena wiarygodności badania NCT01386125

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	3

Tabela 146. Ocena wiarygodności badania Penttilä 2000

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	4

Tabela 147. Ocena wiarygodności badania Small 2005

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	4

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 148. Ocena wiarygodności badania *Stjorne 2006 (1)*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	4

Tabela 149. Ocena wiarygodności badania *Stjorne 2006 (2)*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	5

15.1. Formularze ekstrakcji danych

15.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMIIT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

15.1.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

15.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjaty):..... Data:.....

Badanie

Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

15.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji		Oceniana interwencja		Komparator		Istotność statystyczna różnicy (p)
	N	n	N	n	N	n	

15.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

15.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nosometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

16. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
5. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat, Arcana Sp. z o.o. Kraków 2015 r. Praca niepublikowana.
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
7. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Nasometin [aktualna ChPL dostarczona przez zleceniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 05.06.2015 r.]
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
10. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0).
11. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206.
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.

16.1. Badania włączone do przeglądu

13. Filipovic M, -Ceki-S: A comparison of the efficacy of mometasone furoate nasal spray and fluticasone propionate nasal spray on nasal and ocular symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Abstracts of the XXVI Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Goteburg , Sweden , 9 13 June , 2007* 2007, Abstract.
14. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN: Comparison of once daily mometasone furoate [Nasonex] and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology* 1997, 79: 370-378.
15. Gupta PP, Gupta KB: Comparative efficacy of once daily mometasone furoate and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Indian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 2004, 18: 19-24.
16. NCT00783224: *A Comparative Study of Mometasone Furoate Nasal Spray and Fluticasone Propionate Nasal Spray in Patients With Perennial Allergic Rhinitis (Study P04512)*. *Clinicaltrials.gov [www.clinicaltrials.gov]* 2008, ClinicalTrials.
17. Mak KK, Ku MS, Lu KH, Sun HL, Lue KH: Comparison of Mometasone Furoate Monohydrate (Nasonex) and Fluticasone Propionate (Flixonase) Nasal Sprays in the Treatment of Dust Mite-sensitive Children with Perennial Allergic Rhinitis. *Pediatr Neonatol* 2013, 54: 239-245.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

18. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryszak P *et al.*: Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116: 1275-1281.
19. Stjarne P, Mosges R, Jorissen M, Passali D, Bellussi L, Staudinger H *et al.*: A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, 132: 179-185.
20. Stjarne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, Salo S, Soderstrom T: The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol* 2006, 126: 606-612.
21. NCT01386125 *A Study of the Effectiveness and Safety of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS, SCH 032088) for the Treatment of Nasal Polyps (P05604) Clinicaltrials gov [www clinicaltrials gov]* 2008, ClinicalTrials.
22. Jankowski R, Klossek JM, Attali V, Coste A, Serrano E: Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy* 2009, 64: 944-950.
23. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH: Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, 124: 513-518.
24. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G: Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997, 78: 270-276.
25. Ehnhage A, Olsson P, K+Ålbeck K-G, Skedinger M, Dahl+en B, +ülenius M *et al.*: Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEFr and olfaction in patients with nasal polyposis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009, 64: 762-769.
26. Penttila M, Holstrom M, Poulsen P, Hollingworth K: The efficacy and tolerability of fluticasone propionate (FP) nasal drops 400fig once daily and twice daily compared with placebo in the treatment of nasal polyposis. *Allergy* 1998, 53: 109.
27. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J: Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy* 2000, 30: 1460-1468.

16.2. Dodatkowe dane wykorzystane w analizie

28. Charakterystyka produktu leczniczego Nasometin® [aktualna ChPL dostarczona przez zleceniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 05.06.2015 r.]
29. Agertoft L, Pedersen S: Short-term lower leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104: 948-952. (nieadekwatne punkty końcowe)
30. Meltzer EO, Bardelas J, Goldsobel A, Kaiser H: A preference evaluation study comparing the sensory attributes of mometasone furoate and fluticasone propionate nasal sprays by patients with allergic rhinitis. *Treat Respir Med* 2005, 4: 289-296. (nieadekwatne punkty końcowe)
31. Lundblad L, Sipilä P, Farstad T, Drozdiewicz D. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of perennial non-allergic rhinitis: a nordic, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol.* 2001 Jun;121(4):505-9. (nieadekwatny komparator)
32. Baena-Cagnani CE, Patel P. Efficacy and long-term safety of mometasone furoate nasal spray in children with perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2010 Sep;26(9):2047-55. (nieadekwatny komparator)
33. Badanie NCT01165424, *A Study of Long-term Administration of Mometasone Furoate Nasal Spray in Pediatric Subjects With Perennial Allergic Rhinitis (Study P06333AM1)*, Clinicaltrials gov [www clinicaltrials gov] 2008, ClinicalTrials. (nieadekwatny komparator)
34. Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Gates D, Teper A. Relieving nasal congestion in children with seasonal and perennial allergic rhinitis: efficacy and safety studies of mometasone furoate nasal spray. *World Allergy Organ J.* 2013 Mar 4;6(1):5. doi: 10.1186/1939-4551-6-5. (nieadekwatny komparator)
35. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania strony: 21-09-2015 r.]
36. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania strony: 21-09-2015 r.]
37. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania strony: 21-09-2015 r.]

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoiniam mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

38. Postuła M., Tarchalska-Kryfka B. Bezpieczeństwo glikokortykosteroidów donosowych. *Magazyn Otorynolaryngologiczny* 2008. Wydanie specjalne; 2-14.
39. Rapijko P. Objawy nieżyty nosa u 8-letniej dziewczynki. Omówienie przypadku. *Alergoprofil* 2014, Vol. 10, Nr 2, 53-56 .
40. Samoliński B, Nowicka A, Wojas O, Lipiec A, Krzych-Fałta E, Tomaszewska A: Intranasal glucocorticosteroids - not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Otolaryngol Pol.* 2014 Mar-Apr;68(2):51-64.
41. Derendorf H., Meltzer E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008;63:1292–1300.
42. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W., Papadopoulos N.G., Rotiroti G., Scadding G., Timmermans F., Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013 Sep;68(9):1102-16.
43. Daley-Yates P.T., McAllister T. Systemic bioavailability of fluticasone propionate administered as nasal drops (FLU-Drops) and aqueous nasal spray formulations (FLUANS) (abstract). *Allergy* 1998; 53, 158
44. Daley-Yates PT, Kunka RL, Yin Y, Andrews SM, Callejas S, Ng C. Bioavailability of fluticasone propionate and mometasone furoate aqueous nasal sprays. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:265-8. (nielegalne)
45. Sastre J., Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(1):1-12.
46. Lumry W.R. A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104(suppl.), S150.
47. Richards D.H., Daley-Yates P.T. Choice of inhaled and intranasal steroids when used in combination for asthma and rhinitis in children (abstract). *Allergy* 2000; 55(suppl.), 185.
48. Wihl J.A., Andersson K.E., Johansson S.A. Systemic effects of two nasally administered glucocorticosteroids. *Allergy*. 1997 Jun;52(6):620-6.
49. Klossek JM, Laliberté F, Laliberté MF, Mounedji N, Bousquet J. Local safety of intranasal triamcinolone acetonide: clinical and histological aspects of nasal mucosa in the long-term treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology*. 2001 Mar;39(1):17-22.
50. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, Rosen JP, Ruff ME, Vandewalker ML, Wanderer A, Damaraju CV, Nolop KB, Mesarina-Wicki B. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):E22.
51. Derby L, Maier WC. Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 May;105(5):912-6.

16.3. Przeglądy systematyczne

52. Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 2011;49(3):272-80.
53. Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am J Rhinol.* 2007;21(1):70-9
54. Yawn B. Comparison of once-daily intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis: are they all the same? *MedGenMed.* 2006 Jan 25;8(1):23.

16.4. Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego

16.4.1. Nieadekwatna populacja

55. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ: Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115: 1017-1023.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoiniam mometasonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

56. Aneeza WH, Husain S, Rahman RA, Van DD, Abdullah A, Gendeh BS: Efficacy of mometasone furoate and fluticasone furoate on persistent allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Rhinol (Providence)* 2013, 4: e120-e126.
57. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RM, Fokkens WJ: Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clin Exp Allergy* 2004, 34: 1395-1400.
58. Gulati SK, Sharma K, Shergill GK, Kumar R: Prophylactic budesonide nasal spray after polypectomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2001, 53: 207-209.
59. Jorissen M, Bachert C: Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology* 2009, 47: 280-286.
60. Passáli D, Bernstein JM, Pass+áli FM, Damiani V, Pass+áli GC, Bellussi L: Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 129: 656-659.
61. Shaikh AA, Rafique M, Farrukh MS: An experience of steroid in recurrent ethmoidal nasal polyps at tertiary care hospital. *J Liaquat Univ Med Health Sci* 2014, 13: 9-12.
62. Stjarne P, Olsson P, Alenius M: Use of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009, 135: 296-302.

16.4.2. Nieadekwatny komparator (dawkowanie)

63. Ahlström EC, Persson CG, Svensson C, Andersson M, Hosszu Z, Akerlund A *et al.*: Establishing a model of seasonal allergic rhinitis and demonstrating dose-response to a topical glucocorticosteroid. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2002, 89: 159-165.
64. Bende M, Carrillo T, Vóna I, da Castel-Branco MG, Arheden L. A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on nasal peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Jun;88(6):617-23.
65. Naclerio RM, Baroody FM, Bidani N, De TM, Penney BC: A comparison of nasal clearance after treatment of perennial allergic rhinitis with budesonide and mometasone. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 128: 220-227.
66. Wang C, Lou H, Wang X, Wang Y, Fan E, Li Y *et al.*: Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 135: 922-929.
67. Vlckova I, Navratil P, Kana R, Pavlicek P, Chrbolka P, Djupesland PG: Effective treatment of mild-to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. *Rhinology* 2009, 47: 419-426.

16.4.3. Nieadekwatne punkty końcowe

68. Hellings P, Blom H, Jansen A, Clements D, Wu W, Philpot E: Less inflammatory cell infiltration in the sub-epithelium with fluticasone furoate nasal spray as compared to mometasone furoate nasal spray. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009, 64: 69-70.
69. Olsson P, Ehnhage A, Nordin S, Stjarne P: Quality of life is improved by endoscopic surgery and fluticasone in nasal polyposis with asthma. *Rhinology* 2010, 48: 325-330.

16.4.4. Inne opracowania wtórne

70. Small CB, Stryszak P, Danzig M, Damiano A: Onset of symptomatic effect of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121: 928-932.
71. Small CB, Stryszak P, Teper A: Efficacy of mometasone furoate nasal spray in relieving congestion in patients with nasal polyps with or without eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129: AB44.
72. Stjarne P: Mometasone furoate nasal spray for nasal polyposis. *Expert Rev Respir Med* 2007, 1: 187-196.

17. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania nieżyt nosa (w tym sezonowy/całoroczny alergiczny nieżyt nosa oraz całoroczny nieżyt nosa)	16
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania polipy nosa	17
Tabela 3. Charakterystyka zidentyfikowanych badań typu <i>head to head</i> bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną MOM vs BUD we wnioskowanych wskazaniach	28
Tabela 4. Charakterystyka badania <i>Filipovic 2007</i> (MOM vs FLU)	29
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	29
Tabela 6. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania	30
Tabela 7. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu	30
Tabela 8. Charakterystyka badań <i>Mandl 1997, Gupta 2004, NCT00783224</i>	32
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	36
Tabela 10. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań	37
Tabela 11. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu	39
Tabela 12. Ocena objawów nosowych – ocena pacjenta; MOM vs FLU (<i>Mandl 1997</i>)	40
Tabela 13. Ocena objawów nosowych – ocena lekarza; MOM vs FLU (<i>Mandl 1997</i>)	40
Tabela 14. Średnia liczba dni wolnych od objawów – <i>Mandl 1997</i>	41
Tabela 15. Ogólny stan pacjenta – <i>Mandl 1997</i>	41
Tabela 16. Odsetki pacjentów stosujących leczenie doraźne – <i>Mandl 1997</i>	41
Tabela 17. Iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem oraz z poszczególnych powodów – <i>Mandl 1997</i>	42
Tabela 18. Iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem oraz z poszczególnych powodów – <i>Mandl 1997</i>	43
Tabela 19. Ocena objawów nosowych – <i>Gupta 2004</i>	45
Tabela 20. Łączna ocena objawów nosowych – <i>Gupta 2004</i>	46
Tabela 21. Ocena skuteczności leczenia dokonywana przez pacjentów – <i>Gupta 2004</i>	46
Tabela 22. Zastosowanie leczenia doraźnego – <i>Gupta 2004</i>	47
Tabela 23. Iloraz szans wystąpienia AEs – <i>Gupta 2004</i>	48
Tabela 24. Łączna ocena objawów nosowych – <i>NCT00783224</i>	49
Tabela 25. Iloraz szans wystąpienia SAEs – <i>NCT00783224</i>	49
Tabela 26. Iloraz szans wystąpienia AEs – <i>NCT00783224</i>	50
Tabela 27. Charakterystyka badania <i>Mak 2013</i>	50
Tabela 28. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	51
Tabela 29. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania	52
Tabela 30. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>Mak 2013</i>	53
Tabela 31. Charakterystyka punktów końcowych – <i>Mak 2013</i>	53
Tabela 32. Całkowita ocena objawów nosowych – <i>Mak 2013</i>	54
Tabela 33. Ocena jakości życia w oparciu o specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia – <i>Mak 2013</i>	54
Tabela 34. Charakterystyka badań: <i>Small 2005, Stjarne 2006 (1), Stjarne 2006 (2), NCT01386125</i> (MOM vs PL)	55
Tabela 35. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	57
Tabela 36. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania	60

Tabela 37. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu.....	63
Tabela 38. Charakterystyka punktów końcowych MOM vs PL – <i>Small 2005, Stjarne 2006 (1), Stjarne 2006 (2)</i> i <i>NCT01386125</i>	65
Tabela 39. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	69
Tabela 40. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	71
Tabela 41. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań	73
Tabela 42. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu.....	76
Tabela 43. Charakterystyka punktów końcowych FLU vs PL – <i>Jankowski 2009, Lund 1998, Holmberg 1997</i>	77
Tabela 44. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: MOM vs FLU w populacji dorosłych z polipami	80
Tabela 45. Niedrożność nosa MOM vs FLU (spray) – <i>Small 2005, Stjarne 2006 (1), Jankowski 2009</i>	81
Tabela 46. PNIF MOM vs FLU (spray) – <i>Small 2005, Stjarne 2006 (1), Jankowski 2009, Lund 1998</i>	82
Tabela 47. Ocena węchu MOM vs FLU (spray) – <i>Small 2005, Jankowski 2009</i>	83
Tabela 48. Ocena kataru MOM vs FLU (spray) – <i>Small 2005, Stjarne 2006 (2), Jankowski 2009</i>	84
Tabela 49. Parametry oceny bezpieczeństwa uwzględnione w ramach analizy pośredniej: MOM vs FLU (spray)	86
Tabela 50. Zdarzenia niepożądane ogółem: MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray) – <i>Stjarne 2006 (2), Lund 1998</i>	86
Tabela 51. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray) – <i>Stjarne 2006 (2), Keith 2000</i>	87
Tabela 52. Utrata pacjentów z badania ogółem: MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray) – <i>Small 2005, Stjarne 2006 (2), Lund 1998</i>	88
Tabela 53. Utrata pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia: MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray) – <i>Small 2005, Stjarne 2006 (1), Stjarne 2006 (2), Lund 1998</i>	90
Tabela 54. Charakterystyka badań <i>Ehnhage 2009, Penttilä 2000, Keith 2000</i> - FLU vs PL (krople).....	92
Tabela 55. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań: <i>Ehnhage 2009, Penttilä 2000, Keith 2000</i>	94
Tabela 56. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań: <i>Ehnhage 2009, Penttilä 2000, Keith 2000</i>	96
Tabela 57. Charakterystyka interwencji w analizowanych badaniach: <i>Ehnhage 2009, Penttilä 2000, Keith 2000</i>	98
Tabela 58. Charakterystyka punktów końcowych FLU vs PL – <i>Ehnhage 2009, Penttilä 2000, Keith 2000</i>	99
Tabela 59. Dane wykorzystane w ramach porównania pośredniego wyników: MOM vs FLU w kroplach w populacji dorosłych z polipami	102
Tabela 60. Ocena polipów MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – <i>Stjarne 2006 (2), Penttilä 2000, Keith 2000</i>	103
Tabela 61. Niedrożność nosa MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – <i>Stjarne 2006 (2), Penttilä 2000, Keith 2000</i>	104
Tabela 62. PNIF: MOM vs FLU (krople) – <i>Small 2005, Stjarne 2006 (1), Penttilä 2000, Keith 2000</i>	105
Tabela 63. Objawy nosowe: katar; MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – <i>Stjarne 2006 (2), Penttilä 2000</i>	108
Tabela 64. Parametry oceny bezpieczeństwa uwzględnione w ramach analizy pośredniej: MOM vs FLU (krople).....	109
Tabela 65. Zdarzenia niepożądane ogółem: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – <i>Stjarne 2006 (2), Penttilä 2000, Keith 2000</i>	110
Tabela 66. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – <i>Stjarne 2006 (2), Keith 2000</i>	111
Tabela 67. Krwawienie z nosa: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – <i>Stjarne 2006 (2), Penttilä 2000, Keith 2000</i> .	112
Tabela 68. Infekcje górnych dróg oddechowych: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – <i>Stjarne 2006 (2), Penttilä 2000, Keith 2000</i>	114
Tabela 69. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs: MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) – <i>Small 2005, Stjarne 2006 (1), Stjarne 2006 (2), Penttilä 2000, Keith 2000</i>	115

Tabela 70. Charakterystyka badania <i>Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)</i>	119
Tabela 71. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)</i>	120
Tabela 72. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania: <i>Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)</i>	121
Tabela 73. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)</i>	121
Tabela 74. Charakterystyka punktów końcowych – <i>Baena-Cagnani 2010 (Meltzer 2013)</i>	122
Tabela 75. Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena lekarza) – <i>Baena-Cagnani 2010</i>	123
Tabela 76. Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) – <i>Baena-Cagnani 2010</i>	123
Tabela 77. Średnia zmiana w TNSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15 – <i>Baena-Cagnani 2010</i>	124
Tabela 78. Średnia zmiana w TSS względem wartości wyjściowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15 – <i>Baena-Cagnani 2010</i>	124
Tabela 79. Ocena objawów nosowych (ocena pacjenta) w dniach 1-15 – <i>Baena-Cagnani 2010</i>	124
Tabela 80. Przekrwienie/niedrożność nosa w dniach 1-29– <i>Meltzer 2013</i>	125
Tabela 81. Ogólny stan PAR (ocena lekarza) – <i>Baena-Cagnani 2010</i>	126
Tabela 82. Zdarzenia niepożądane ogółem – <i>Meltzer 2013</i>	127
Tabela 83. Najczęściej notowane AEs (≥5% pacjentów) – <i>Meltzer 2013</i>	127
Tabela 84. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem – <i>Meltzer 2013</i>	128
Tabela 85. Najczęściej notowane AEs związane z leczeniem (≥3% pacjentów) – <i>Meltzer 2013</i>	128
Tabela 86. Utrata pacjentów z badania ogółem– <i>Baena-Cagnani 2010</i>	129
Tabela 87. Przyczyny utraty pacjentów z badania – <i>Baena-Cagnani 2010</i>	129
Tabela 88. Charakterystyka badania <i>Study P0633AM1</i>	130
Tabela 89. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>Study P0633AM1</i>	131
Tabela 90. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania: <i>Study P0633AM1</i>	131
Tabela 91. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>Study P0633AM1</i>	131
Tabela 92. Charakterystyka punktów końcowych – <i>Study P0633AM1</i>	132
Tabela 93. Całkowita ocena objawów nosowych – <i>Study P0633AM1</i>	132
Tabela 94. Zdarzenia niepożądane ogółem – <i>Study P0633AM1</i>	132
Tabela 95. Ciężkie AEs ogółem – <i>Study P0633AM1</i>	133
Tabela 96. Najczęściej notowane AEs (≥5% pacjentów) – <i>Study P0633AM1</i>	133
Tabela 97. Charakterystyka badania <i>Lundblad 2001</i>	134
Tabela 98. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>Lundblad 2001</i>	135
Tabela 99. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>Lundblad 2001</i>	135
Tabela 100. Charakterystyka punktów końcowych – <i>Lundblad 2001</i>	136
Tabela 101. Wskaźnik poprawy objawów – <i>Lundblad 2001</i>	136
Tabela 102. Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny nasilenia objawów <i>Lundblad 2001</i>	137
Tabela 103. Najczęściej notowane AEs – <i>Lundblad 2001</i>	138
Tabela 104. Charakterystyka badania <i>Meltzer 2005</i>.....	139
Tabela 105. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>Meltzer 2005</i>.....	140
Tabela 106. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania	140
Tabela 107. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu <i>Meltzer 2005</i>.....	141

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 108. Średnia liczba punktów w ocenie i preferencji pacjenta względem indywidualnych doznań sensorycznych dla danej terapii natychmiast po zastosowaniu leku i 2 minuty po jego zastosowaniu w analizowanym badaniu Meltzer 2005	142
Tabela 109 Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu Nasometin® w oparciu o ChPL [28]	146
Tabela 110. Charakterystyka badania Agertoft 1999	148
Tabela 111. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania Agertoft 1999	149
Tabela 112. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania	149
Tabela 113. Charakterystyka interwencji w analizowanym badaniu Agertoft 1999	150
Tabela 114. Różnica średnich oraz wartość p dla oceny szybkości wzrostu kończyny dolnej w 2-tygodniowym okresie obserwacji i leczenia; MOM 100 vs BUD 400, MOM 100 vs PL, MOM 200 vs BUD 400 i MOM 200 vs PL (Agertoft 1999)....	151
Tabela 115. Liczba i odsetek wystąpienia AEs wraz z obliczony ilorazem szans wystąpienia AEs dla porównań: MOM 100 vs BUD 400, MOM 100 vs PL, MOM 200 vs BUD 400, MOM 200 vs PL – Agertoft 1999	152
Tabela 116. Zestawienie ogólnoustrojowej biodostępności dla poszczególnych donosowych oraz doustnych glikokortykosteroidów [38, 45]	154
Tabela 117. Zestawienie najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych z zastosowaniem donosowych kortykosteroidów	155
Tabela 118. Zestawienie przeglądów systematycznych	168
Tabela 119. Strategia wyszukiwania w bazie CRD	171
Tabela 120. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> dla wskazania: sezonowy alergiczny nieżyt nosa.....	171
Tabela 121. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> dla wskazania: sezonowy alergiczny nieżyt nosa	176
Tabela 122. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> dla wskazania: sezonowy alergiczny nieżyt nosa.....	182
Tabela 123. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> dla wskazania: całoroczny nieżyt nosa	187
Tabela 124. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> dla wskazania: całoroczny nieżyt nosa.....	192
Tabela 125. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> dla wskazania: całoroczny nieżyt nosa	198
Tabela 126. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> dla wskazania: polipy (szerokie wyszukiwanie dla MOM i FLU)	203
Tabela 127. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> dla wskazania: polipy (szerokie wyszukiwanie dla MOM i FLU).....	205
Tabela 128. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> dla wskazania: polipy (szerokie wyszukiwanie dla MOM i FLU)	208
Tabela 129. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> dla wskazania: polipy (wyszukiwanie badań H2H dla MOM i BUD)...	210
Tabela 130. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> dla wskazania: polipy (wyszukiwanie badań H2H dla MOM i BUD) .	211
Tabela 131. Strategia wyszukiwania w bazie <i>EMBASE</i> dla wskazania: polipy (wyszukiwanie badań H2H dla MOM i BUD)...	212
Tabela 132. Opis skali <i>Jadad</i>	218
Tabela 133. Ocena wiarygodności badania <i>Agertoft 1999</i>	218
Tabela 134. Ocena wiarygodności badania <i>Ehnhage 2009</i>	218
Tabela 135. Ocena wiarygodności badania <i>Filipovic 2007 – abstrakt</i>	219
Tabela 136. Ocena wiarygodności badania <i>Gupta 2004</i>	219
Tabela 137. Ocena wiarygodności badania <i>Holmberg 1997</i>	219
Tabela 138. Ocena wiarygodności badania <i>Jankowski 2009</i>	220
Tabela 139. Ocena wiarygodności badania <i>Keith 2000</i>	220
Tabela 140. Ocena wiarygodności badania <i>Lund 1998</i>	221
Tabela 141. Ocena wiarygodności badania <i>Mak 2013</i>	221
Tabela 142. Ocena wiarygodności badania <i>Mandl 1997</i>	221

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat

Tabela 143. Ocena wiarygodności badania <i>Meltzer 2013</i>	222
Tabela 144. Ocena wiarygodności badania <i>NCT00783224</i>	222
Tabela 145. Ocena wiarygodności badania <i>NCT01386125</i>	222
Tabela 146. Ocena wiarygodności badania <i>Penttilä 2000</i>	223
Tabela 147. Ocena wiarygodności badania <i>Small 2005</i>	223
Tabela 148. Ocena wiarygodności badania <i>Stjarne 2006 (1)</i>	224
Tabela 149. Ocena wiarygodności badania <i>Stjarne 2006 (2)</i>	224

18. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM):.....	217
Rysunek 1. Niedrożność nosa - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray).....	82
Rysunek 2. PNIF - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray).....	83
Rysunek 3. Ocena węchu - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)	84
Rysunek 4. Ocena kataru - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray).....	85
Rysunek 5. Zdarzenia niepożądane ogółem - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)	87
Rysunek 6. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)	88
Rysunek 7. Utrata pacjentów z badania ogółem - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)	89
Rysunek 8. Utrata pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 200 µg BID (spray)	91
Rysunek 9. Ocena polipów - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople).....	104
Rysunek 10. Niedrożność nosa - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople).....	105
Rysunek 11. PNIF - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople).....	107
Rysunek 12. PNIF - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID (krople).....	107
Rysunek 13. Objawy nosowe: katar - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)	109
Rysunek 14. Zdarzenia niepożądane ogółem - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople) ..	111
Rysunek 15. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople).....	112
Rysunek 16. Krwawienie z nosa - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)	113
Rysunek 17. Infekcje górnych dróg oddechowych - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople)	115
Rysunek 18. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg QD vs FLU 400 µg QD (krople).....	117
Rysunek 19. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs - wyniki analizy pośredniej dla MOM 200 µg BID vs FLU 400 µg BID (krople).....	117