

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

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

Kraków, październik 2015



SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
1. Cel i metodyka	6
2. Populacja	7
2.1. Wnioskowane wskazanie	7
2.2. Definicje i podział	7
2.3. Etiologia i patogenezę	9
2.4. Rozpoznanie	11
2.5. Obraz kliniczny	13
2.6. Przebieg naturalny i rokowanie	14
2.7. Jakość życia i aktywność zawodowa	15
2.8. Leczenie	16
2.8.1. <i>Farmakoterapia</i>	16
2.8.2. <i>Leczenie chirurgiczne</i>	18
2.9. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	19
2.9.1. <i>Zapadalność i rozpowszechnienie</i>	19
2.9.2. <i>Śmiertelność/przeżywalność</i>	21
3. Interwencja oceniana	22
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	22
3.1.1. <i>Substancja czynna i mechanizm działania</i>	22
3.1.2. <i>Wskazanie do stosowania</i>	22
3.1.3. <i>Dawkowanie i sposób podania</i>	23
3.1.4. <i>Mechanizm działania</i>	24
3.1.5. <i>Przeciwwskazania</i>	24
3.1.6. <i>Status refundacyjny</i>	24
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	24
4. Interwencje opcjonalne	26
4.1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa	26
4.2. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia polipów błony śluzowej nosa	33
4.3. Profil bezpieczeństwa glikokortykosteroidów podawanych donosowo	36
4.4. Uzasadnienie wyboru komparatora	38
4.5. Flutykazonu propionian	42
4.6. Budezonid	44
5. Wyniki zdrowotne	46
6. Typ badania	48

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

7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	49
8. Piśmiennictwo	51
9. Spis tabel	54
10. Spis rysunków	55

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

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE TREŚCI ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[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

ANN	Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BUD	Budezonid
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EPOS	Europejskie Wytyczne na Temat Zapalenia Zatok Przynosowych i Polipów
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
FLU	Propionian flutykazonu
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
MOM	Furoinian mometazonu
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nANN	Niealergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
PN	Polipy błony śluzowej nosa (polipy nosa)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Nasometin® (furoinian mometazonu) 50 mikrogramów/dawkę odmierzoną, aerozol do nosa, zawiesina, 1 op./ 140 dawek we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

- Leczenie objawowego sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych;
- Leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat [4].

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu zapalenia błony śluzowej nosa (o różnym podłożu) pacjentów, jak również polipów nosa, a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (Nasometin®, lub innych preparatów zawierających substancję czynną furoinian mometazonu). Problem decyzyjny sformułowano zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane wyniki, rodzaj badania).

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

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego populację docelową stanowią:

- Dorosli oraz dzieci w wieku co najmniej 3 lat z objawowym sezonowym alergicznym lub całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa;
- Dorosli pacjenci (co najmniej 18 rok życia) z polipami nosa.

Wybrana populacja jest w pełni zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Nasometin® [4].

2.2. Definicje i podział

Alergiczny/niealergiczny nieżyt nosa

Nieżyt nosa (rhinitis, NN) jest to objawowa choroba o podłożu zapalnym, wywołana przez różnorodne czynniki: alergiczne i niealergiczne, infekcyjne, hormonalne, farmakologiczne, drażniące i zawodowe, a także zmiany występujące w przebiegu chorób układowych. Nieżyt nosa manifestuje się głównie objawami ze strony nosa, przede wszystkim upośledzeniem drożności nosa, katarciem, świądem oraz kichaniem [15]. Każdy z wyżej wymienionych objawów ma niezwykle złożoną patogenezę i każdy może być wywołany przez wiele, niezależnych od siebie czynników. Objawy nieżytu nosa uznawane przez pacjentów za objawy chorobowe są jednak w dużej mierze reakcją obronną błony śluzowej nosa [15]. Obecnie uważa się, że wśród osób z nieżytem nosa 72% z nich ma postać alergiczną (ANN), a 28% niealergiczną (nANN). Tę ostatnią grupę schorzeń nazywa się też obecnie przewlekłym nieinfekcyjnym, niealergicznym nieżytem nosa [21]. Zdecydowana większość przypadków niealergicznego ostrego zapalenia błony śluzowej nosa posiada wirusową etiologię. Zakażenie bakteryjne występuje jako powikłanie ostrego wirusowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych jedynie w 0,5 do 2% przypadków. Ocenia się, że niealergiczny nieżyt nosa dotyczy 5-10% całej populacji. Jednak chorych, którzy szukają pomocy u specjalistów jest od 2% do 4%. Jest to związane z częstym bagatelizowaniem objawów ze strony nosa lub niewielkim nasileniem dolegliwości w początkowym okresie choroby [27].

Wytyczne *Allergic Rhinitis on its Impact on Asthma* (ARIA) w 2001 r. wprowadziły obowiązującą obecnie klasyfikację nieżytu nosa (Tabela 2) w zależności od czasu rodzaju czynnika sprawczego oraz czasu trwania objawów [15].

Tabela 1. Klasyfikacja nieżytów nosa wg ARIA [15]

Postać	Podział
Infekcyjny	
Okresowy	Wirusowy bakteryjny Spowodowany przez inne czynniki zakaźne
Alergiczny	
Okresowy (sezonowy)	
Przewlekły (całoroczny)	
Zawodowy (alergiczny lub niealergiczny)	
Okresowy	
Przewlekły	

Postać	Podział
Hormonalny	
Spowodowany przez inne przyczyny	
NARES (niealergiczne nieżyty nosa z eozynofilią)	
Czynniki drażniące	
Składniki pokarmu	
Czynniki emocjonalne	
Zanikowy nieżyt nosa	
Refluks żołądkowo- przełykowy	
Idiopatyczny	

Alergiczny nieżyt nosa dzielony jest na sezonowy lub całoroczny w zależności od rodzaju czynnika sprawczego (alergenu). W takim, tradycyjnym podziale całoroczny nieżyt nosa najczęściej związany jest z ekspozycją na alergeny wewnątrzdomowe, takie jak roztocze kurzu domowego, alergeny grzybów mikroskopowych (pleśni), alergeny owadów (karaluchy) oraz alergeny zwierząt domowych. Sezonowy alergiczny nieżyt nosa związany jest z alergenami występującymi sezonowo w środowisku zewnętrznym, takimi jak ziarna pyłku roślin czy zarodniki grzybów mikroskopowych. [15].

Tabela 2. Postacie kliniczne ANN wg ARIA 2008 [20]

Postać	Charakterystyka
<u>Czas trwania objawów chorobowych</u>	
• Okresowy	Objawy występują przez mniej niż 4 dni w tygodniu i krócej niż 4 tygodnie
• Przewlekły	Objawy występują przez więcej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodnie
<u>Natężenie objawów chorobowych</u>	
• Łagodny	Nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów: zaburzenia snu, utrudnione wykonywanie czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy
• Umiarkowany lub ciężki	Spełnione przynajmniej jedno z powyższych kryteriów

Polipy nosa

Polipy nosa to groniaste uwypuklenia błony śluzowej nosa, wywodzące się z rejonu kompleksu ujściowo-przewodowego [41]. Polipy nosa są objawem przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych o złożonej wieloczynnikowej etiologii, a ich obecność świadczy o znacznym zaawansowaniu procesu zapalnego [41].

Według *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) polipy nosa są podgrupą w zbiorze przewlekłych zapaleń zatok przynosowych. Zgodnie z powyższą definicją nie należy rozpatrywać polipów nosa jako odrębnego schorzenia bez odnoszenia się do przewlekłego stanu zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Analogicznie zgodnie z definicją opracowaną przez amerykańskich ekspertów zapalenie zatok przynosowych mogą przybierać formę z lub bez współistniejących polipów nosa. Podsumowując, polipy nosa są *trybutem* jednej z postaci przewlekłego zapalenia zatok przynosowych a nie odrębną jednostką chorobową. [41].

Klasyfikacja polipów nosa zgodnie z *Position Statement of Nasal Polyps* wydana w 1994 roku dzieli je w zależności od położenia na polipy obustronne oraz jednostronne [16].

Tabela 3. Podział polipów nosa [16]

Klasyfikacja polipów nosa
Polipy jednostronne
Polipy dwustronne
<ul style="list-style-type: none"> • bez towarzyszących schorzeń; • z astmą; • z astmą i nietolerancją niesterydowych leków przeciwzapalnych; • miejscowe lub ogólne niedobory odpornościowe;

2.3. Etiologia i patogeneza

Alergiczny nieżyt nosa

Nieżyt nosa jest procesem zapalnym przebiegającym w obrębie błony śluzowej i warstwy podśluzowej nosa. Następuje w wyniku reakcji układu immunologicznego organizmu na określony alergen. Reakcję alergiczną inicjuje zespolenie alergenu ze swoistymi przeciwciałami klasy IgE znajdującymi się na powierzchni komórek tucznych błony śluzowej nosa lub bazofilów krwi obwodowej, skutkując uwolnieniem histaminy i innych mediatorów zapalenia. W krótkim czasie pojawia się wodnisty wyciek z nosa, świąd i kichanie oraz kolejno zatkanie nosa (tzw. wczesna faza reakcji alergicznej). Uwalniane czynniki chemotaktyczne i cytokiny powodują również gromadzenie się m.in. eozynofiliów, mastocytów i limfocytów w błonie śluzowej nosa (tzw. późna faza reakcji alergicznej, występująca po 6-12 h). W wyniku pobudzenia chemotaksji, rekrutacji, aktywacji, różnicowania i wydłużenia przeżycia komórek zapalnych dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego oraz swoistej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa. Do głównych alergenów odpowiedzialnych za ANN należą alergeny roztoczy kurzu domowego, pyłków roślin (zwłaszcza wiatropylnych), zarodniki grzybów pleśniowych, alergeny odzwierzęce oraz tzw. alergeny zawodowe (np. lateks, barwniki) [19].

W Polsce najczęściej uczulają pyłki traw i zbóż uprawnych (np. tymotka łąkowa, wiechlina łąkowa, kupkówka pospolita, kostrzewa łąkowa i żyto) oraz chwastów (np. bylica pospolita, rzadziej babka i komosa) i drzew (głównie brzoza, rzadziej olcha, leszczyna i dąb), wywołując serie objawów w obrębie oczu i nosa.

Czynniki ryzyka zachorowania dla ANN przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 4. Czynniki ryzyka zachorowania na ANN u dzieci [22]

Czynniki	Opis
<ul style="list-style-type: none"> • genetyczne i paragenetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • allele genów warunkujące odpowiedź immunologiczną • dodatni wywiad rodziców w kierunku atopii • płeć męska • niska masa urodzeniowa niemowlęcia
<ul style="list-style-type: none"> • środowiskowe 	<ul style="list-style-type: none"> • wczesne wprowadzenie do diety niemowląt pokarmów stałych i mleka krowiego • narażenie na aeroalergeny w okresie niemowlęcym • poród wiosną lub jesienią • poród przez cięcie cesarskie • zakażenia niektórymi wirusami w wieku 0-3 lat • narażenie na zanieczyszczenia środowiskowe, szczególnie na bierne palenie tytoniu przez matkę (>20 papierosów dziennie) i spaliny samochodowe
<ul style="list-style-type: none"> • markery atopii 	<ul style="list-style-type: none"> • stale podwyższone stężenie IgE (> 100 j.m./ml przed 6 rż.) • dodatni wynik alergicznych testów skórnych w 1. roku życia na alergeny roztoczy, pyłu brzozy, traw, mleka krowiego, jaja kurzego i sierści kota

Niealergiczny nieżyt nosa

Patofizjologia nANN nadal pozostaje niewyjaśniona. Istnieją doniesienia mówiące o związku około 10 genów, w tym dwóch w pozycjach kluczowych – c-Fos oraz Cdc42, które mają zdolność reagowania z innymi sieciami. Chociaż rola tego odkrycia w zapaleniu górnego odcinka dróg oddechowych jest niepewna, wspomniane markery mogą być, potencjalnie użyteczne w diagnostyce [21].

Polipy nosa

Etiologia tego schorzenia jest nadal nieznana. Przyjmuje się, że w procesie rozwoju polipów nosa uczestniczą dwa zjawiska: zaburzenia funkcji komórek nabłonka oraz zapalenie eozynofilowe błony śluzowej. W przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa dochodzi do rozwoju zmian histopatologicznych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych definiowanych jak zwyrodnienie polipowate. Komórki nabłonka ulegają spłaszczeniu, a w warstwie podśluzowej gromadzi się płyn koloidowy, złożony z albumin i innych białek osocza, co daje efekt obrzęku podścieliska. Pogrubieniu ulega blaszka podstawna błony śluzowej. Nagromadzony w podścielisku płyn powoduje powstawanie pseudotorbieli, które mogą wypuklać nabłonek tworząc polipa. Poszczególne pseudotorbiele są połączone siateczką zbudowaną z włókien fibronektyny, otoczonych przez eozynofile i fibroblasty. Największe skupiska eozynofili powstają na szczycie wypuklenia tworzącego polip pod warstwą nabłonka. Eozynofile otaczają pseudotorbiele, tworząc na nich rodzaj „czapeczki” budowa polipa może sugerować pojawienie się pseudotorbieli, zawierających wynaczynione albuminy osocza pod warstwą komórek eozynofilowych, jest sygnałem do formowania się polipa nosa. Z kolei obecność nacieku eozynofilowego tuż pod nabłonkiem oraz wydzielanie z ziarnistości pobudzonych eozynofili białka zasadowego MBP może stymulować wypływ jonów sodu i akumulacji wody w przestrzeni pod nabłonkowej, prowadząc w efekcie do narastającego obrzęku warstwy podśluzowej i powiększania się polipów nosa. Pozostałe elementy błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, takie jak naczynia włosowate i gruczoły śluzowe, ulegają redukcji. Dochodzi także do zaniku włókien nerwowych w podścielisku polipów nosa. Eozynofile są głównymi komórkami zapalnymi stwierdzanymi w zdecydowanej większości polipów nosa. Inne komórki efektorowe występujące w polipach nosa to mastocyty, limfocyty i makrofagi. Oprócz form dojrzałych komórek zapalnych w tkance polipów obecne są tak że komórki macierzyste dla eozynofili i mastocytów [44].

W tabeli poniżej przedstawiono podział polipów nosa ze względu na rodzaj komórek, z których pochodzą wg. *Hellquist 1997*.

- Polipy obrzękowe (eozynofilowe), występujące najczęściej dotyczą około 63% wszystkich przypadków polipów, cechują się obrzękiem podścieliska, obecnością nacieków zapalnych, złożonych z eozynofili i mastocytów, pogrubienie blaszki odstawowej błony śluzowej oraz obecnością w błonie śluzowej licznych komórek kubkowych.
- Polipy włóknisto-zapalne, występujące znacznie rzadziej, dotyczą jedynie <10% wszystkich typów polipów, charakteryzują się brakiem obrzęku podścieliska, mniej licznymi komórkami kubkowymi, za to dużą ilością fibroblastów, i elementów włóknistych a także rozległymi naciekami zapalnymi złożonymi głównie z limfocytów i mniej licznych eozynofili, często występuje metaplasja nabłonka;
- Polipy gruczołowe, występują rzadko (<5%), cechują się znaczną ilością gruczołów surowiczosłuzowych w obrzękowym podścielisku, ubogim w inne komórki i elementy histologiczne;
- Polipy z atypią podścieliska spotyka się je niezwykle rzadko, cechuje je obecność nietypowych komórek w podścielisku, głównie pobudzonych fibroblastów [44].

Inny podział polipów nosa obejmuje: polipy obrzękowe (60-85% przypadków), polipy gruczołowotorbielowate (5-30%), polipy włókniejące (10%) oraz polipy z atypią zrębu (<1%) [44].

2.4. Rozpoznanie

Alergiczny nieżyt nosa

W diagnostyce alergicznego nieżytu nosa głównym elementem jest wywiad z pacjentem [19].

Do badań laboratoryjnych należą:

- badania potwierdzające rozpoznanie alergii
 - dodatnie wyniki punktowych testów skórnych z alergenami wziewnymi (najczęstsze, najszybsze i najtańsze badanie pomocnicze w rozpoznawaniu ANN),
 - oznaczanie stężenia swoistej IgE w surowicy (nie zaleca się jako badania przesiewowego, dodatni wynik oznaczenia swoistych IgE nie jest równoznaczny z pewnym ustaleniem przyczyny ANN),
 - dodatni wynik donosowej próby prowokacyjnej (w przypadku niejednoznacznych wyników wcześniejszych badań).
- rynoskopia przednia i endoskopia nosa
 - obustronny, nie zawsze symetryczny obrzęk błony śluzowej pokrytej wodnistą wydzieliną,
 - zmiany zabarwienia błony śluzowej – sinawa lub częściej blada, może być też przekrwiona,
 - polipy błony śluzowej nosa (rzadko).
- badanie cytologiczne wymazu z nosa
 - stwierdza się zwykle (w okresie zaostrzenia) zwiększony odsetek eozynofili ($\geq 2\%$), mastocytów lub bazofili, komórek kubkowych ($>50\%$), wyniki nie są swoiste dla ANN.
- TK nosa i zatok przynosowych
 - pozwala na wiarygodną ocenę współistniejącego zapalenia zatok przynosowych, jednakże jest wskazana tylko w określonych przypadkach [19].

Niealergiczny nieżyt nosa

Dostępne dane wskazują, iż objawy nieżytu nosa towarzyszą 2/3 dzieci i 1/3 dorosłych z ANN. Dlatego konieczna jest diagnostyka różnicowa pomiędzy ANN a infekcyjnym nieżytem nosa [19]. W celu postawienia rozpoznania niealergicznego nieżytu nosa niezbędne jest uzyskanie wiarygodnego, negatywnego wyniku badania w kierunku reakcji uczuleniowej na poszczególne alergeny celem wykluczenia postaci alergicznej. Należy jednak pamiętać, iż dodatnie alergiczne testy skórne na pewne alergeny nie wykluczają niealergicznego nieżytu nosa. Ponadto, w zakresie symptomów choroby warto pamiętać, iż niealergiczny nieżyt nosa cechuje występowanie wodnistej wydzieliny oraz brak objawów infekcji, rzadko obserwuje się świąd nosa czy oczu [28]. W tabeli poniżej przedstawiono objawy różnicujące pomiędzy alergicznym a infekcyjnym nieżytem nosa.

Tabela 5. Różnicowanie między alergicznym a infekcyjnym nieżytem nosa [18]

Objaw/symptom	Infekcyjny nieżyt nosa	Alergiczny nieżyt nosa
wodnisty wyciek z nosa	często	często
zatkanie nosa	często, zwykle znaczne	często, zmienne
kichanie	zwykle	często
kaszel	często	dość często
ból gardła	często	nigdy
ból nosa	zwykle	nigdy

Objaw/symptom	Infekcyjny nieżyt nosa	Alergiczny nieżyt nosa
uogólnione bóle mięśniowe	nieznaczny	nigdy
zmęczenie i osłabienie	dość częste	niekiedy, nieznaczne
świąd oczu	rzadko	często
gorączka	rzadko(zwykle u dzieci)	nigdy
Świąd nosa	rzadko	zwykle
świąd podniebienia i gardła	nigdy	niekiedy
czas trwania	3-14 dni	tygodnie lub miesiące

Polipy nosa

Według wytycznych EPOS 2012 [41] kryterium rozpoznania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa wymaga obecności co najmniej dwóch określonych objawów subiektywnych oraz zmian w badaniu endoskopowym jam nosa. Objawy subiektywne powinny trwać dłużej niż 12 tygodni i obejmować co najmniej dwa z wymienionych objawów: upośledzenie węchu, upośledzenie drożności nosa, obecność patologicznej wydzieliny oraz uczucie bólu/rozpierania w obrębie twarzy. W badaniu endoskopowym chorego nigdy nieleczzonego operacyjnie dla rozpoznania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z towarzyszącymi polipami wymagane jest stwierdzenie obustronnych polipów w przewodzie nosowym środkowym. U chorych po przebytej operacji zatok przynosowych kwalifikuje się do rozpoznania obecność wszelkich zmian szypułowanych w obrębie błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych. Zgodnie z wytycznymi obecność jednostronnych polipów nosa nie powinna stanowić jednoznacznego kryterium wstępnego rozpoznania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa [41].

Diagnostyka polipów nosa i zatok powinna uwzględniać zarówno rodzaj polipów jak również wielkość obszaru zajętego zmianą. W pierwszej kolejności przeprowadza się badania podmiotowe (wywiad) następnie pełne badanie laryngologiczne ze szczególnym uwzględnieniem rynoskopii przedniej oraz tylnej oraz osłuchaniem klatki piersiowej osoby diagnozowanej. Wskazane jest, aby te badania uzupełnić endoskopią jam nosa i noso-gardła. Badanie należy wykonać przed i po anemizacji błony śluzowej, gdyż polipy w odróżnieniu od błony śluzowej nie ulegają obkurczeniu pod wpływem agonistów receptora α -adrenergicznego. Anemizacja pozwala na dokładne odróżnienie obrzękniętej błony śluzowej małżowin nosa od często bardzo podobnej do polipa i z tego powodu niesłusznie uszkodzanej w trakcie operacji czy pobierania wycinka. Kolejnymi krokami w diagnostyce powinno być przeprowadzenie cytologii złuszczeniowej materiału pobranego z okolic podstawy polipa (bądź też wykonanie badania histopatologicznego) jak również badania bakteriologicznego oraz mikologicznego [41].

Diagnostyka ultrasonograficzna zatok obocznych nosa powinna dotyczyć jedynie wstępnej oceny zatok szczękowych i czołowych. Metoda ta wymaga dużego doświadczenia i znajomość anatomii tej okolicy oraz świadomość jej mankamentów. Może zostać zastosowana jako metoda pomocnicza pomagająca podjąć decyzje dotycząca przyszłego leczenia. Badania radiologiczne obecnie tracą znaczenie w diagnostyce polipów na rzecz tomografii komputerowej (TK), gdyż nawet wykonanie dwóch trzech projekcji nie pozwala na dokładną ocenę rozległości procesu zapalnego w obrębie nosa i zatok. Badanie to nie pozwala również na pełną ocenę układu anatomicznego zatok i jamy nosowe. TK jest obecnie podstawowym badaniem obrazowym niezbędnym do oceny stopnia zaawansowania procesu rozrostowego w tym polipowatości nosa i zatok, a koniecznym w planowaniu zabiegu operacyjnego. Badanie TK należy wykonać w projekcji czołowej oraz poprzecznej. Grubość warstw powinna wynosić 4-5 mm z zastosowaniem techniki *overlapping*, czyli przesuwu stołu mniejszego niż grubość warstwy. Powoduje to nakładanie się warstw w szerokości 1 mm co wyklucza ominięcie detali anatomicznych. Badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego powinno być rutynowym postępowaniem przeprowadzonym zgodnie z przyjętymi procedurami [41].

Równie ważnym elementem badania chorego jest ocena stanu ogólnego oraz chorych współistniejących i ogólnoustrojowych powikłań tego schorzenia. Nierzadko istnieje konieczność współpracy z innymi specjalistami jak alergolog, stomatolog, neurolog, okulista, pulmonolog zarówno w celu poprawnej diagnostyki jak również optymalnego leczenia. Liczne inne badania takie jak olfaktometria, rynomanometria, rymetria akustyczna ma marginalne znaczenie w diagnostyce polipów nosa i są rzadko stosowane [16].

2.5. Obraz kliniczny

Alergiczny nieżyt nosa

Pacjenci z ANN skarżą się najczęściej na występowanie tzw. odruchów nosowych. Odruchy te stanowią reakcję obronną najczęściej na alergeny. W wyniku drażnienia błony śluzowej jamy nosowej dochodzi do wywołania odruchów obronnych ze strony dolnego odcinka dróg oddechowych. U chorych z nieżytem nosa może występować nadmierna odpowiedź na nieswoiste bodźce fizyczne lub chemiczne. Opisano m.in. spowodowany przez kontakt z zimnym i suchym powietrzem "nos narciarza" oraz wywołany przez gorące i obfitujące w ostre przyprawy pokarmy "smakowy" nieżyt nosa. W przypadku alergicznego nieżytu nosa obraz kliniczny choroby może być uzależniony m.in. od typu alergenu, jego stężenia w otoczeniu [19].

Należy podkreślić, iż przewaga wodnistego wycieku z nosa i kichanie sugeruje okresowy ANN, natomiast zatkanie nosa ANN przewlekły. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych [19].

W trakcie wywiadu należy ustalić: częstotliwość, nasilenie, czas trwania, charakter i sezonowość zgłaszanych objawów, zestawiając te dane z okresem pylenia poszczególnych roślin (kalendarz pyleń) czy ekspozycją na alergen w środowisku domowym. Należy zwrócić uwagę na współistniejące objawy i schorzenia (szczególnie kaszel, duszność, świszczący oddech), wpływ objawów na jakość życia pacjenta i ich oddziaływanie na efektywność pracy, nauki oraz odpoczynek i sen. Ustalić ekspozycję na potencjalne alergeny związane ze środowiskiem domowym, środowiskiem pracy i znaczenie unikania narażenia na te alergeny dla poprawy samopoczucia, obecność innych chorób o podłożu alergicznym (alergii pokarmowej, wyprysku atopowego, astmy oskrzelowej) lub innych schorzeń (np. przewlekłego zapalenia zatok, uszu, gardła) oraz przeprowadzić wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych [19].

Do objawów stwierdzanych w badaniu **przedmiotowym**, które mogą wskazywać na ANN należą:

- przeczasy i zaczerwienienie nosa, pocieranie ku górze koniuszka nosa (tzw. salut alergiczny), poprzeczna bruzda na grzbiecie nosa,
- oddychanie przez otwarte usta, przerost błony śluzowej dziąseł, wydłużenie twarzy, nieprawidłowo wyrżnięte zęby, gapowaty wygląd (dotyczy to szczególnie chorych w okresie wczesnodziecięcym),
- zaczerwienie spojówek, nastryknięcie spojówek oczu, łzawienie oczu, "podkrążone oczy" (tzw. cienie alergiczne) oraz poziome linie na powiece (fałdy Denniego i Morgana) [18, 19].

Niealergiczny nieżyt nosa

Objawy kliniczne typowe dla niealergicznego nieżytu nosa są często nie do odróżnienia od objawów klinicznych alergicznego nieżytu nosa. Jednakże, niezależnie od rozmaitych akademickich podziałów chory cierpi podobnie. Objawy występują częściej w wieku starszym, zazwyczaj bywają całoroczne i w większym stopniu dotyczą kobiet. Chorzy podkreślają stopniowe pogarszanie się objawów z upływem czasu (ok. 50%), zwiększanie się dolegliwości ciągłych (12%) lub ciężkich (9%), a także nowych chorób towarzyszących (24%). Co ciekawe, powtórne testy skórne ujawniają u ok. 1/4 badanych faktyczną alergię. Autorzy pracy Kalpaklioglu podkreślają, że w ANN nosa znacząco dominuje wyciek z nosa (niemal 90%), blokada nosa, kichanie i świąd w porównaniu z nANN [21].

Polipy nosa

Podstawowym objawem występującym u pacjentów z polipami nosa niedrożność nosa, która towarzyszy wszystkim chorym. Upośledzenie węchu występuje u 75% chorych, podczas gdy wyciek wodnistej wydzieliny występuje u 65% przypadków. Na ból głowy skarży się 35% badanych [30].

W obrazie klinicznym u pacjentów z polipami nosa dominuje niedrożność nosa, stała lub o zmiennym nasileniu, przekrwienie błony śluzowej nosa, kichanie, wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, chrapanie, niedosłuch i szumy uszne, wysychanie błony śluzowej gardła i krtani, oraz stany zapalne w ich obrębie uczucie bólu, rozpierania w obrębie twarzy, bóle głowy. Występują zaburzenia węchu, tj. zmniejszona zdolność do odczuwania zapachu (hyposmia) lub utrata węchu (anosmia), zaburzenia lub utrata smaku, świąd w okolicach oczu, uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, przewlekłe infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych oraz częstsze infekcje górnych dróg oddechowych [16]. Wiele osób może również odczuwać objawy astmatyczne, pogorszenie ogólnego samopoczucia i dyskomfort życia [30].

2.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Alergiczny nieżyt nosa

- Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym ANN, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok [6]. Ponadto, ANN często współwystępuje z astmą, suchym kaszlem, atopowym zapaleniem skóry, polipami nosa, zapaleniem ucha środkowego i alergią pokarmową. Może także powodować zaburzenia funkcji trąbki Eustachiusza, uszkodzenia słuchu, upośledzenie węchu, zaburzenia rozwoju mowy u małych dzieci, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki, nieprawidłowy zgryz i oddychanie przez otwarte usta. ANN (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z trzy do ośmiokrotnie większym ryzykiem rozwoju astmy [18, 19,22]
- W badaniu *Children's Respiratory Study* wykazano, że rozpoznanie przez lekarza nieżyty nosa wiąże się z podwojeniem ryzyka astmy u jedenastolatków. Powyższa obserwacja znalazła potwierdzenie także u dorosłych. W badaniu *Settipane* astma oskrzelowa wystąpiła u około 10% pacjentów z ANN w porównaniu do 4% osób bez ANN. W badaniach amerykańskich oszacowano, że ANN zwiększa ryzyko astmy oskrzelowej ponad pięciokrotnie u osób z podwyższonym stężeniem IgE we krwi. Udowodniono, że atopia we wczesnym dzieciństwie (<6 r.ż.) jest czynnikiem prognostycznym rozwoju astmy oskrzelowej. Współwystępowanie ANN u pacjentów chorych na astmę oskrzelową jednoznacznie potwierdza również wyniki badań epidemiologicznych. Częstość występowania astmy u osób, które nie mają ANN wynosi mniej niż 2%, natomiast u osób chorych na ANN astma jest rozpoznawana aż u od 10 do 40% osób. Chorzy na okresowy ANN w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli, a u chorych na astmę występowanie ANN pogarsza jej przebieg, co skutkuje częstszą koniecznością wizyt lekarskich i hospitalizacji, w związku, z czym osoby chorujące na ANN ponoszą większe koszty leczenia astmy [10]. Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych, a właściwie dobrana i stosowana immunoterapia alergenowa zapobiega rozwojowi astmy i nowych uczuleń [18, 19,22]

Polipy nosa

Nieleczone polipy nosa prowadzą to powstania torbieli nosa i silnego ucisku na tkanki kostne, co skutkuje poszerzeniem struktur kostnych nasady nosa.

2.7. Jakość życia i aktywność zawodowa

Alergiczny nieżyt nosa

ANN, nie jest co prawda schorzeniem stanowiącym bezpośrednie zagrożenia dla życia, jednakże jest zdecydowanie schorzeniem obniżającym jakość życia chorych i ich rodzin. W okresie nasilenia choroby bardzo często spotykane są przypadki absencji (dzieci opuszczają zajęcia szkolne, a osoby dorosłe nie pojawiają się w pracy). Ponadto niekorzystnie na jakość życia i relacje z otoczeniem wpływają zaburzenia snu, które występują u 80% pacjentów, prowadząc do uczucia nadmiernego zmęczenia w ciągu dnia i ograniczenia zdolności do pracy. Leki antyhistaminowe, które stosowane są bardzo powszechnie w leczeniu alergicznego nieżytu nosa należą do leków I generacji mogą wykazywać działanie miejscowo znieczulające i depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy, co może powodować uczucie wzmożonej senności, nadmiernego zmęczenia, zaburzeniami koncentracji, drażliwością, zwrotami głowy. Objawy te występują u 20-60% chorych i czasami mogą ograniczać komfort życia bardziej niż sama choroba. Oszacowano, że połowa chorych przyjmujących leki przeciwhistaminowe I generacji o właściwościach sedatywnych przez okres 14 dni w roku tylko 75% normalnej wydajności pracy. U chorych stosujących te leki częściej dochodzi do wypadków przy pracy, m.in. złamań, zwichnięć, otwartych zranień, powierzchniowych urazów i oparzeń.

Praca *Rapiejko 2005* przeprowadzona na terenie Warszawy i Grudziądza w grupie chorych z ANN dowiodły istnienia związku pomiędzy wystąpieniem objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek a pogorszeniem jakości życia chorych. Ograniczenia dotyczyły przede wszystkim czynności życia codziennego. Pośród symptomów najbardziej obniżających jakość życia wymieniono zatkany nos, potrzeba ciągłego wycierania nosa, problemy ze snem i uczucie zmęczenia. Chorzy skarżyli się również na zaburzenia snu, problemy emocjonalne oraz ograniczenia czynności codziennych i aktywności społecznej. Chorzy na ANN mają upośledzoną sprawność fizyczną i umysłową, rozpatrywaną w kategoriach witalności i poczucia zdrowia, włączając w to tak intymne sfery życia jak kontakty seksualne. Nie stwierdzono wpływu ANN na karierę zawodową chorych, ale w ocenie wieloletniej element ten powinien być rozważony, z uwagi na to, że u 30,96% chorych okresowe ANN powoduje trudności w wykonywaniu obowiązków w pracy. Jakość życia chorych cierpiących na okresowe ANN jest nawet bardziej ograniczona niż u chorych cierpiących na astmę oskrzelową, co jest szczególnie wyraźne w grupie chorych uczulonych na pyłki traw [9]. Współtowarzyszący astmie ANN predestynuje do częstszej hospitalizacji i wizyt lekarskich, w związku z czym w tej grupie chorych obserwuje się większą absencję w pracy [23].

Polipy nosa

Chorzy, u których zdiagnozowano polipy nosa skarżą się na uczucie niedrożności nosa, bóle głowy, wydzielinę z nosa, spływającą także po tylnej ścianie gardła oraz zmianę barwy głosu oraz zaburzenia węchu. Chorzy cierpią również z powodu zaburzeń snu, które w przypadku, gdy są długotrwałe prowadzą do zaburzeń koncentracji w ciągu dnia, nieprzerwanym uczuciem senności i zmęczenia. Towarzysząca duszność i konieczność oddychania przez usta zmniejsza ich wydolność fizyczną. Rozdrażnienie i przygnębienie towarzyszące tej grupie chorych, w znacznym stopniu ogranicza ich funkcjonowanie socjalne.

Wyniki polskiego badania *Dżaman 2005*, którym objęto 31 pacjentów z polipami nosa przeprowadzonym na terenie Warszawy pokazały, iż chorzy z polipami nosa skarżą się na gorszą jakość życia. Wyniki badania wskazują, iż pacjenci z polipami nosa narażeni są na znaczące pogorszenie jakości życia. Zauważono znamienne różnice w samoocenie w zakresie poszczególnych aspektów zdrowia. Największe pogorszenie dotyczyło utraty witalności i energii. Ponadto, stwierdzono spadek subiektywnej oceny sprawności fizycznej oraz występowanie ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności i obowiązków pracy z powodu zdrowia fizycznego [24].

2.8. Leczenie

Nieżyt nosa

Celem leczenia jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym z nieżytem nosa. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację alergicznego nieżytu nosa, skuteczność i działania niepożądane stosowanych leków (zwłaszcza w przypadku dzieci), a także preferencje pacjenta (droga podania leku, koszt terapii). [18].

Polipy nosa

Celem leczenia polipów nosa jest przede wszystkim usunięciem polipów i wyeliminowanie objawów ze strony polipów nosa, poprawa oddychania przez nos i powonienia oraz zapobieganie nawrotom polipów. Optymalne leczenie uwzględnia nasilenie objawów polipów oraz ich umiejscowienie a także preferencje pacjenta [41].

2.8.1. Farmakoterapia

Alergiczny nieżyt nosa

Do leków zmniejszających objawy ANN należą: leki przeciwhistaminowe (H₁ blokery), leki przeciwleukotrienowe, kromony, glikokortykosteroidy (GKS), leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa [18, 19]

Leki przeciwhistaminowe (H₁- blokery)

Leki blokujące receptor dla histaminy typu 1 (H₁ blokery) są najskuteczniejsze jedynie u chorych z dominującymi objawami histamino zależnymi (wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa i kichanie) oraz towarzyszącymi objawami ze strony oczu [18]. Zgodnie z obecnie istniejącymi zaleceniami leki przeciwhistaminowe II i III generacji można uznać za leki pierwszego rzutu ANN [18].

Leki przeciwhistaminowe I generacji są nieselektywne, poza receptorem H₁ blokują także receptory cholinergiczne, serotoninergiczne, adrenergiczne i dopaminergiczne. Ich stosowanie związane jest z istotnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (np. trudności w oddawaniu moczu oraz zaburzeń ze strony układu pokarmowego). Przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego powodując senność, zaburzenia koncentracji, oszołomienie a niekiedy pobudzenie. Obecnie, z powodu wyżej opisanych działań niepożądanych, zaleca się stosowanie blokerów II generacji, które nie powodują sedacji. W leczeniu ANN preferuje się H₁-blokery doustne, niezależnie od postaci ANN, ale możliwe jest także podawanie H₁ blokerów donosowo (azelastyna, lewokabastyna). Ich zaletą jest szybki początek działania oraz działanie przeciwzapalne, a wadą krótki czas działania. H₁- blokery najlepiej działają profilaktycznie, na kilka godzin przed ekspozycją na alergen oraz podawane systematycznie [18].

Glikokortykosteroidy (GKS)

Donosowe glikokortykosteroidy uważa się za jedno z najskuteczniejszych w terapii ANN, ponieważ działają na wszystkie stadia reakcji IgE-zależnej. Wpływają na wszystkie jego objawy (także ze strony oczu), zwłaszcza blokadę nosa i węch. Poprawiają jakość życia chorych, zdolność koncentracji oraz zmniejszają zaburzenia snu związane z blokadą nosa]. [18].

W razie wyjątkowo nasilonych objawów i braku reakcji na inne leki stosowane w ANN dopuszcza się zastosowanie GKS doustnych (wyłącznie u dorosłych) [18].

Leki przeciwleukotrienowe

Leukotrieny cysteinylowe odgrywają istotną rolę w etiologii astmy oskrzelowej oraz nieżytu nosa i zatok. Najlepiej przebadany został montelukast, który w Polsce zarejestrowano w nieżytach nosa ze współistniejącą astmą

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

oskrzelową. Można je zastosować w okresowym ANN, ale uważane są za mniej skuteczne od GKS i leków przeciwhistaminowych [18].

Kromoglikan sodowy

Kromony zaleca się w ostatniej kolejności po donosowych GKS i H₁-blokerach z powodu ich mniejszej skuteczności. W praktyce stosuje się je w razie przeciwwskazań lub działań niepożądanych innych leków stosowanych w terapii ANN. Ich zaletą jest dobry profil bezpieczeństwa, jednakże konieczność częstej aplikacji do nosa (4 razy dziennie) zmniejsza prawdopodobieństwo stosowania się pacjenta do zaleceń (ang. *compliance*) [18].

Leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa

Nie wykazują działania przeciwzapalnego, zalecane są wyłącznie do stosowania doraźnego w przypadku silnej blokady nosa. Preparaty donosowe są skuteczniejsze od doustnych, działają szybko, ale mogą wywołać tachyfilaksję i wtórny nieżyt polekowy w wyniku degeneracji komórek nabłonkowych nosa. Preparaty doustne są przeciwwskazane u kobiet w ciąży, chorych na nadciśnienie tętnicze, choroby serca, nadczynność tarczycy, przerost prostaty, jaskrę, choroby psychiczne oraz u leczonych β-blokerami i inhibitorami MAO [18]. Doustne sympatykomimetyki (pseudoefedryna) są bardzo skuteczne w połączeniu z lekiem antyhistaminowym, ale nie należy ich stosować dłużej niż 10-14 dni. W Polsce dostępnych jest kilkanaście rodzajów leków z tej grupy [18].

Bromek ipratropium

Bromek ipratropium stanowi przykład leków przeciwocholinergicznym stosowanych miejscowo. Zgodnie z zalecaniami i wytycznymi ANN istnieje możliwość zastosowania tego leku w celu opanowania wodnistego wycieku z nosa w przebiegu ANN [18].

Niealergiczny nieżyt nosa

Doniesienia dotyczące leczenia nANN są dość skąpe. Obecnie w leczeniu nANN stosuje się leki przeciwhistaminowe podawane donosowo, które stanowią skuteczną metodę leczenia niealergicznego nieżytu nosa. Ta ważna opcja terapeutyczna pozwala na szybkie ustąpienie dolegliwości, w tym obrzęku. Od pewnego czasu postuluje się łączenie podawania azelastyny z glikokortykosteroidami donosowymi. Doniesienia na temat roli innych preparatów są skąpe [21].

Polipy nosa

Na obecnym etapie wiedzy nie są znane metody terapeutyczne, które pozwalałyby na skuteczne i całkowite wyleczenie pacjentów z polipami nosa.

Obecnie jednoznacznie w terapii polipów eozynofilowych nosa niepodważalną rolę pełni leczenie z **udziałem glikokortykosteroidów (GKS)**, stosowanych zarówno jako element profilaktyki jak również jako samodzielne leczenie. GKS donosowe stosuje się w postaci sprayów (w przypadku łagodnych objawów) lub kropli (bardziej nasilone objawy). Wstępne leczenie glikokortykosteroidami donosowymi powinno trwać 3 miesiące.

GKS mają wiele punktów uchwytu w wygaszaniu procesu zapalenia eozynofilowego. Hamując produkcję IL-3 powodują, zmniejszenie ilości komórek tucznych w błonach śluzowych. Nie udowodniono jednak wpływu na wyzwalamie mediatorów z mastocyta [16].

2.8.2. Leczenie chirurgiczne

Polipy nosa

Pomimo dużej skuteczności farmakoterapii przy znacznym rozroście mas polipowatych postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne polegający na usunięciu polipów z nosa, kompleksu ujściowo przewodowego oraz czynnościowej korekcji anatomicznych patologii bocznej ściany nosa w celu przywrócenia prawidłowej drożności nosa i zatok. Kolejnym etapem leczenia operacyjnego jest oczyszczenie zatok obocznych nosa, a zwłaszcza sitowia, za pomocą techniki mikrochirurgicznej lub dokładniejszej i powszechnie obecnie stosowanej endoskopowej chirurgii czynnościowej zatok przynosowych – FESS. Opisywane są również techniki operacyjne z użyciem lasera czy krioaplikatora, lecz metody te nie znajdują wielu zwolenników, a znacznie większe ryzyko powikłań w porównaniu z FESS nie zachęca do powszechnego ich stosowania [16].

Ze względu na dużą nawrotowość procesu chorobowego, postępowanie pooperacyjne jest niezwykle ważnym aspektem. Ponadto, w przypadku polipów neutrofilowych postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne, gdyż polipy neutrofilowe nie reagują na leczenie GSK. Ponadto polipy neutrofilowe mają tendencję do częstych nawrotów, dlatego leczenie chirurgiczne musi być często wielokrotnie powtarzane. Wspomagająco należy stosować płukanie nosa roztworem antybiotyków i mesny, podawanie autoszczepionek i szczepionek bakteryjnych wieloważnych, oraz leczenie klimatyczne. W okresach zaostrzeń należy stosować systemowo celowane antybiotyki. Niedawno pojawiły się doniesienia o korzyściach terapeutycznych stosowania przez co najmniej 3-miesięczny okres makrolidów (roksytromycyny) [16].

2.9. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

2.9.1. Zapadalność i rozpowszechnienie

Alergiczny nieżyt nosa

Alergiczny nieżyt nosa występuje u około 10-30% populacji ludzkiej, co powoduje, że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną świata. Obecnie stwierdza się niepokojącą tendencję do stałego zwiększania się zachorowalności.

W ostatnim piętnastoleciu opublikowano wyniki dwóch dużych badań epidemiologicznych o światowym zasięgu, mających na celu ocenę występowania chorób alergicznych, w tym także alergicznego nieżyty nosa: ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergy In Childhood*) i ECRHS (*The European Community Respiratory Health Survey*). Wyniki owych badań wskazują na występowanie ANN wśród młodzieży na 1,4% do 39,7%. Krajem o najmniejszej częstości występowania chorób alergicznych, w tym ANN była Albania. W krajach takich jak Portugalia czy Nigeria częstość nieżyty nosa oceniano na powyżej 35% [31, 32, 33].

Badaniem ECRHS objęto 15 krajów, przede wszystkim europejskich, w których ankietowano 16 786 osobową populację dorosłych w wieku 20-44 lat. Oprócz ankiet, wykorzystywano także testy skórne i badania swoistych przeciwciał IgE. Chociaż badanie dotyczyło głównie epidemiologii astmy i alergii, oszacowano również średnią częstość występowania ANN, która wyniosła 20,9%. Astmę oskrzelową stwierdzono u 22,5% chorych na ANN i tylko u 4% chorych na nieżyt nosa o podłożu niealergicznym. U 6% badanych astma oskrzelowa współwystępowała tylko z sezonowym ANN, u 9% tylko z całorocznym ANN, a u 18% zarówno z sezonowym i całorocznym ANN [35]. Badania te potwierdziły, że alergiczny i niealergiczny nieżyt nosa współistnieje często z astmą [31, 32, 33].

W Polsce pierwsze próby oszacowania populacji chorych cierpiących na choroby o podłożu alergicznym miały miejsce w połowie lat 90. Częstość występowania chorób alergicznych (w tym alergicznego nieżyty nosa) w populacji polskich dzieci, młodzieży i młodych dorosłych oceniano w badaniu Epidemiologia chorób alergicznych z Polsce (ECAP), które przeprowadzone zostało w latach 2006-2008. W badaniu kwestionariuszowym udział wzięły 22 703 osoby zamieszkujące osiem spośród największych polskich aglomeracji miejskich oraz jeden obszar wiejski (wyboru dokonano na podstawie wytycznych ECRHS), a w części zasadniczej 4510 osób (25,4% ogółu badanych) dzieci w wieku 6-7 lat, 4721 (25,4%) dzieci w wieku 13-14 oraz 9386 (50,4%) młodych dorosłych w wieku 20-44 lat. W części ambulatoryjnej zbadano 4783 pacjentów, co stanowiło prawie 25,7% osób uczestniczących w badaniu ankietowym. W zależności od regionu i płci objawy alergii deklarowało nawet do 40% respondentów, stany zapalne błony śluzowej nosa przekraczały 35% populacji niektórych wielkich miast [26, 28, 29].

Według danych kwestionariuszowych występowanie ANN u dzieci w wieku 6 i 7 lat (N=4510) kształtowało się na poziomie 24,3% na terenach miejskich i 3,7% na terenach wiejskich. W przypadku dzieci w wieku 13-14 lat (N=4721) wartości te wynosiły odpowiednio 25,2% i 20%, natomiast u dorosłych w wieku 20-44 lat (N=9386) 22% oraz 12,8%. Alergiczny nieżyt nosa okazał się najczęściej występującą jednostką chorobową spośród chorób alergicznych, znacznie rzadziej występował u mieszkańców terenów wiejskich niż miejskich [26, 28, 29].

Średnio odsetek rozpoznanego ANN wynosił 23,6% (n=1160) wśród 6-7 latków, 24,6% (n=1160) u 13-14-latków i 21,0% (n=1972) u dorosłych (średnia dla Polski to 22,54%). Analizując częstość występowania ANN w zależności od płci badanego stwierdzono, że występuje on nieco rzadziej u płci żeńskiej niż męskiej (21,2% vs 24%). Okresowy ANN był rozpoznawany u 13,8% badanej populacji i występuje z częstością podobną do przewlekłego ANN. Wyniki tego badania lokują Polskę wśród jednego z najwyższych alergizowanych społeczeństw świata. W liczbach bezwzględnych daje to liczbę ponad 8,5 miliona chorych na ANN. Przy założeniu, że 2/3 z nich wymaga

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

terapii, stanowi to bardzo duży problem socjoekonomiczny oraz stanowi wyzwanie dla alergologów i systemu ochrony zdrowia

Według danych kwestionariuszowych występowanie NN u dzieci w wieku 6 i 7 lat (N=4510) kształtowało się na poziomie 37,8%. W przypadku dzieci w wieku 13-14 lat (N=4721) odsetek ten wynosił 34,5%, natomiast u dorosłych w wieku 20-44 lat (N=9386) 36%. Częstość występowania NN była istotnie niższa na terenach wiejskich niż terenach miejskich (21,6% vs 39,7%) [26]

Nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na nieżyt błony śluzowej nosa w Polsce.

Tabela 6. Częstość rozpoznania ANN/NN w polskiej populacji wg ECAP (badanie prowadzono w latach 2006-2008) [26], [28]

Grupa wiekowa [lata]	N	%
ANN		
6-7 lat	1065	23,6
13-14 lat	1160	24,6
20-44 lat	1972	21,0
NN		
6-7 lat	1705	37,8
13-14 lat	1630	34,5
20-44 lat	3383	36,0

Polipy nosa

Częstość występowania polipów nosa jak również zaplenia zatok przynosowych nie jest łatwa do oceny klinicznej ze względu na ich częsty bezobjawowy charakter. Częstość występowania polipów nosa, w oparciu o badania podmiotowe (kwestionariuszowe) i przedmiotowe (rynoskopia przednia), ocenia się na 0,2%-4% populacji (W Polsce ok. 400 tys. Przypadków). Wyniki badań autopsyjnych, z zastosowaniem instrumentarium endoskopowego, wskazują, iż częstość występowania zmian polipowatych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych wynosi 32 - 42% przypadków, w większości są to jednak zmiany ograniczone, które z reguły zatrzymują się w stadium przedklinicznym. Aczkolwiek u osób, które nigdy nie zgłaszały dolegliwości związanych z polipami znajdowano je u ok. 10-40% przypadków w badaniu endoskopowym czy w badaniu TK lub wykonywanych z innych przyczyn. Pierwsze polipy pojawiają się w wieku pomiędzy 35 a 40 rokiem życia [16]. Typowym okresem życia, w którym dochodzi do pojawiania się polipów nosa jest 5. – 6. dekada życia, a patologia ta około dwukrotnie częściej stwierdzana jest u mężczyzn [16].

W badaniu *Szczeklik 2000* polipy nosa stwierdzono w 60% u pacjentów z astmą i przewlekłym zapaleniem zatok. W 20–50% polipy współistnieją z mukowiscydozą i w 85% z alergicznym grzybiczym zapaleniem zatok. Polipy występują również (w ok. 40%) w zespołach z pierwotnym uszkodzeniem rzęsek (zespół Kartegenera oraz Younga) [54].

Zgodnie z danymi z badania ECAP odsetek chorych z polipami we wszystkich badanych grupach (6-7 lat; 13-14 lat; 20-44 lata) wynosił 1,1%. W najbardziej reprezentatywnej dla rozwoju polipów, grupie osób dorosłych (20-

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

44 lata) - 1,5%. W grupie dzieci 13-14 lat i w grupie dorosłych (20-44 lata) polipy nosa częściej występowały u płci męskiej, w grupie dzieci 6-7 lat u żeńskiej. We wszystkich badanych grupach wiekowych, chorzy na astmę częściej deklarowali polipy nosa [17]. Nie odnaleziono wskaźników zapadalności dotyczących polipów nosa.

Tabela 7. Częstość rozpoznania polipów nosa w polskiej populacji wg badania ECAP (badanie prowadzono w latach 2006-2008) [17]

Grupa wiekowa [lata]	%
6-20 lat	1,1
20-44 lat	1,5

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet.

2.9.2. Śmiertelność/przeżywalność

Nie odnaleziono wskaźnika częstości zgonów zarówno dla nieżytych nosa jak również polipów nosa.

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Nasometin® na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [4].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające przekrwienie i inne preparaty donosowe stosowane miejscowo, kortykosteroidy, Kod ATC: R01AD09.

Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne Nasometin® [4]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Nasometin®
Postać farmaceutyczna	Aerozol do nosa, zawiesina
Skład jakościowy i ilościowy*	Każde rozpylenie dostarcza 50 mikrogramów furoinian mometazonu (Mometasoni furoas) w postaci furoinianu mometazonu jednowodnego
Wygląd produktu leczniczego	Biała jednorodna zawiesina
Rodzaj i zawartość opakowania**	Butelka z HDPE z pompką rozpylającą z PE/PP
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wielkości opakowań 1 butelka zawierająca 10,0 g aerozolu do nosa, zawiesiny (co odpowiada 60 odmierzoną dawką). 1 butelka zawierająca 17,0 g aerozolu do nosa, zawiesiny (co odpowiada 120 odmierzoną dawką). 1 butelka zawierająca 18,0 g aerozolu do nosa, zawiesiny (co odpowiada 140 odmierzoną dawką). 3 butelki każda zawierająca 18,0 g aerozolu do nosa, zawiesiny (co odpowiada 140 odmierzoną dawką)
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2012 r. Numer pozwolenia: 207940794
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	05.06.2015 r.

*Substancje pomocnicze: każda dawka tego produktu leczniczego zawiera 0,02 mg benzalkoniowego chlorku, inne substancje pomocnicze: celuloza mikrokrystaliczna, Karmeloza sodowa, Glicerol, Kwas cytrynowy jednowodny, Sodu cytrynian, Polisorbat 80, Benzalkoniowy chlorek, Woda do wstrzykiwań **Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest furoinian mometazonu (*Mometasoni furoas*) w postaci mometazonu furoinianu jednowodnego [4].

3.1.2. Wskazanie do stosowania

Nasometin® wskazany jest w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych. Jest to jedyny lek należący do grupy GKS, którego zarejestrowane wskazanie obejmują populacje pacjentów młodszych od 3 roku życia, wskazania rejestracyjne dla

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

substancji czynnej propionian flutykazonu odnoszą się do populacji pacjentów od 4 roku życia, podczas gdy budesonidu od 6 roku życia.

Nasometin jest wskazany w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat [4].

3.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Sezonowe alergiczne lub całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku) oraz dzieci w wieku 12 lat i starsze

Zwykle zalecana dawka wynosi dwa rozpylenia produktu leczniczego (50 mikrogramów na rozpylenie) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka 200 mikrogramów).

Po opanowaniu objawów dawka zmniejszona do jednego rozpylenia do każdego otworu nosowego (całkowita dawka 100 mikrogramów) może być skuteczna w leczeniu podtrzymującym.

Jeśli objawy nie zostaną wystarczająco opanowane, dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej cztery rozpylenia produktu do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka 400 mikrogramów). Po uzyskaniu poprawy zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego.

Dzieci w wieku od 3 do 11 lat

Zwykle zalecaną dawką jest jedno rozpylenie (50 mikrogramów na rozpylenie) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka 100 mikrogramów).

U niektórych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa początek klinicznie znaczącego działania produktu Nasometin obserwowano w ciągu 12 godzin od podania pierwszej dawki, ale pełnego działania produktu leczniczego można nie uzyskać w ciągu pierwszych 48 godzin. Dlatego pacjent powinien regularnie stosować produkt w celu uzyskania jego pełnego działania.

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w wywiadzie może być konieczne rozpoczęcie stosowania produktu Nasometin na kilka dni przed przewidywanym początkiem okresu pylenia [4].

Polipy nosa

Zwykle zalecaną początkową dawką są dwa rozpylenia (50 mikrogramów na rozpylenie) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka 200 mikrogramów). Jeśli po 5 do 6 tygodni leczenia objawy nie zmniejszą się wystarczająco, dawkę dobową można zwiększyć do dwóch rozpyleń do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (całkowita dawka 400 mikrogramów). Po uzyskaniu skutecznej kontroli objawów dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. Jeśli po upływie 5-6 tygodni stosowania produktu dwa razy na dobę nie obserwuje się poprawy, należy ponownie ocenić stan pacjenta i zweryfikować strategię leczenia [4].

Sposób podania

Przed podaniem pierwszej dawki należy dokładnie wstrząsnąć butelką i 10-krotnie rozpylić produkt (aż do uzyskania jednorodnego aerozolu) w celu wstępnego sprawdzenia pompki. Jeśli pompka nie była używana przez co najmniej 14 dni, przed kolejnym użyciem należy ją najpierw sprawdzić przez dwukrotne rozpylenie produktu, do uzyskania jednorodnego aerozolu [4].

Przed każdym użyciem należy wstrząsnąć butelką. Butelkę należy wyrzucić po wykorzystaniu wszystkich dawek lub w ciągu 2 miesięcy od pierwszego użycia [4].

3.1.4. Mechanizm działania

Furoinian mometazonu jest glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne po podaniu w dawkach, które nie mają działania ogólnoustrojowego. Istnieje prawdopodobieństwo, że główny mechanizm działania przeciwalergicznego i przeciwzapalnego furoinian mometazonu polega na jego zdolności do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznych. U pacjentów z alergią furoinian mometazonu znacząco hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów. Wykazano, że w kulturach komórkowych furoinian mometazonu silnie hamuje syntezę i uwalnianie IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest również silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów. Ponadto jest bardzo silnym inhibitorem wytwarzania cytokin Th2, IL-4, IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+ [4].

3.1.5. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (furoinian mometazonu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stwierdzone miejscowe nielezione zakażenie błony śluzowej nosa, takie jak opryszczka.

Donosowych kortykosteroidów nie należy stosować u pacjentów po niedawno przebyłym zabiegu chirurgicznym nosa lub urazie nosa (do czasu pełnego wyleczenia) ze względu na hamujące gojenie się ran działanie kortykosteroidów [4].

3.1.6. Status refundacyjny

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ w Polsce substancja aktywna furoinian mometazonu jest obecnie refundowana jedynie we wskazaniu: *Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.*

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – Nasometin® biorąc pod uwagę zarówno nazwę handlową produktu jak i nazwę substancji czynnej – furoinian mometazonu.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [59], National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [60], Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [61], The Scottish Medicines Consortium (SMC) [62], Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [63], Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) [64], Haute Autorité de Santé (HAS) [65] i All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [66] oraz The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG) [6].

W większości przypadków wydane przez poszczególne organizacje rekomendacje dotyczyły furoinianu mometazonu w innych niż wnioskowane wskazaniach i skupiały się głównie na ocenie korzyść klinicznej w populacji chorych z astmą. Na stronie francuskiej Agencji ds. Oceny technologii Medycznych odnaleziono stanowisko Komisji Przejrzystości z dnia 7.09.2005 roku dotyczące finansowania produktu leczniczego Nasonex® (substancja czynna furoinian mometazonu) w leczeniu polipów nosa u pacjentów dorosłych. Biorąc pod uwagę

¹ <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

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

dostępne dowody naukowe dla produktu leczniczego Nasonex®, komisja pozytywnie zaopiniowała finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Nasonex®, przy poziomie odpłatności wynoszącym 35%.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych oraz medycznych baz danych odnaleziono osiem dokumentów, w których przedstawiono wytyczne i stanowiska dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa

- AAO – wytyczne *American Academy of Otolaryngology* 2015; dotyczące leczenia ANN;
- Wytyczne *University of Michigan* 2013, dotyczące leczenia ANN;
- BSACI wytyczne *British Society of Allergy and Clinical Immunology* 2008 dotyczące leczenia ANN;
- ARIA – wytyczne *Allergic Rhinitis and its impact of Astma* 2008, dotyczące wpływu ANN na rozwój astmy oraz leczenia ANN;
- EAACI – wytyczne *European Academy of Allergology and Clinical immunology* 2000 dotyczące leczenia ANN.

W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne i stanowiska dotyczące zastosowania glikokortykosteroidów w leczeniu alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa.

Tabela 9. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa

Organizacja	Leczenie (ogółem)	Miejsce i wskazania do leczenia z zastosowanie glikokortykosteroidów
EAACI 2000 [35]	<ul style="list-style-type: none"> • unikanie kontaktu z alergenem • farmakoterapia - lagodne przypadki i sporadyczne objawy: antagoniści receptora H₁ (doustne i nosowe) lub kromony jako alternatywa - umiarkowane lub częste objawy: leki przeciwhistaminowe doustne lub donosowe stosowane miejscowo. Jeśli pacjent zgłasza się z umiarkowanymi objawami lub objawy występują przez długi czas lub jeśli objawy są łagodne, ale nie są kontrolowane przez leki przeciwhistaminowe (lub kromony) – zalecane są miejscowo sterydy do nosa (stosowane regularnie przez cały sezon). - objawy nie są kontrolowane przez zastosowanie miejscowo steroidów i występują ciężkie objawy: kombinacja steroidów i leków przeciwhistaminowych. <p>Można dodatkowo zastosować: bromek ipratropium, gdy wodnisty wyciek z nosa, środki przeciwbólowe w przypadku bólu głowy, liki zmniejszające przekrwienie w przypadku niedrożności nosa</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku braku efektów zastosowania steroidów i leków antyhistaminowych można rozważyć immunoterapię • jeżeli brak efektów zastosowania powyższej kombinacji należy wykonać badanie kliniczne w celu wykluczenia choroby pochodzenia niealergicznego (np. anatomiczne nieprawidłowości, przewlekłe zapalenie zatok, polipy nosa) <p>Miejscowe lub doustne leki obkurczające naczynia, nie są zalecane u małych dzieci z powodu możliwych efektów ubocznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli leki przeciwhistaminowe nie są wystarczające w kontrolowaniu objawów choroby, stosuje się miejscowo sterydy donosowe w zalecanej względem wieku dawce (należy zachować ostrożność, jeśli dziecko przyjmuje już miejscowo sterydy wziewne) • Kortykosteroidy regularnie stosowane miejscowo (jeszcze przed rozpoczęciem sezonu pylenia) zwiększają efektywność leczenia dotyczącą zmniejszenia zatkania nosa, wodnistego wycieku z nosa, kichania, swędzenia w przypadku osób z ciężkimi objawami • Skuteczniejsze od leków przeciwhistaminowych w leczeniu wszystkich objawów (od umiarkowanych po ciężkie) • W przypadku silnie zatkanego nosa, kortykosteroidy mogą łatwo dotrzeć do błony śluzowej. Wskazane podanie miejscowo np. ksylometazolina lub sterydy ogólnoustrojowe, ale nie dłużej niż tydzień. • Donosowe preparaty są dobrze tolerowane i mogą być wykorzystywane w długim okresie czasu bez zaniku śluzówki, a także u pacjentów z zaburzeniami wynikającymi z chorób współistniejących, w tym np. astmy • Kortykosteroidy do stosowania miejscowego mogą być uważane jako wysoce skuteczne leczenie pierwszego rzutu dla pacjentów cierpiących na ANN z umiarkowanymi do ciężkimi / lub uporczywymi objawami. • Kortykosteroidy ogólnoustrojowe nie są stosowane w pierwszej linii leczenia. Skuteczne w kontrolowaniu nieżyty nosa, ale nie powinny być wybierane w pierwszej kolejności w terapii leczniczej. W przypadku ciężkich objawów (opornych na leczenie pierwszego rzutu) można zastosować krótką doustną terapię sterydową (<3 tygodni), nie częściej niż co 3 miesiące. • Zaleca się unikania doustnych sterydów u małych dzieci, kobiet w ciąży.

- unikanie kontaktu z alergenem
- farmakoterapia:
 - krople do nosa – bezpieczna i niedroga metoda leczenia objawów sezonowych nieżytu nosa (zalecenie stopnia A). Częściej stosowane w Europie niż w Wielkiej Brytanii.
 - objawy takie jak kichanie, świąd, wodnisty wyciek z nosa, regularne przyjmowanie skuteczniejsze niż doraźne, może poprawić jakość życia: doustne leki przeciwhistaminowe (desloratadyna, feksofenadyna, cetyryzyna i lewocetyryzyna mają niewielki wpływ na zatkanie nosa)
 - donosowe leki przeciwhistaminowe
 - u pacjentów z trwałym nieżytem nosa, objawem obfitego wodnistego wycieku: antyleukotrieny: antagoniści receptorów (np. LTRAs np. montelukast, zafirlukast) i inhibitory syntezy (np. zileuton), sól fizjologiczna donosowo, leki obkurczające błonę śluzową, leki obkurczające błonę śluzową jamy ustnej (pseudoeifedryna - słabo skuteczny w zmniejszeniu niedrożności nosa)
 - dzieci i dorośli z łagodnymi objawami: kromoglikan sodu
 - uporczywe objawy pomimo różnych prób terapii medycznej wymagają rozważenia immunoterapii
 - terapia pierwszego rzutu dotyczy doustnych i donosowych leków przeciwhistaminowych - dla łagodnego oraz umiarkowanego i trwałego kataru. Dodatkowo stosowane są donosowe sterydy w przypadku umiarkowanego/ciężkiego i uporczywego kataru
 - w drugiej linii, do łagodzenia objawów przekrwienia błony śluzowej nosa stosuje się (krótkotwale, do 14 dni) kortykosteroidy w postaci kropli do nosa np. betametazonu lub propionianu flutykazonu); przy wodnistym wycieku z nosa stosuje się bromek ipratropium

BSACI 2008 [36]

- Pierwsza linia leczenia w przypadku umiarkowanych, trwałych i ciężkich objawów oraz niepowodzenia z leczenia lekami przeciwhistaminowymi
- Zalecane stosowanie kropli steroidowych w początkach objawów polipowatości i ciężkiej niedrożności nosa;
- Kortykosteroidy skuteczniejsze niż leki przeciwhistaminowe
- Rozpoczęcie leczenia 2 tygodnie przed pojawieniem się alergenu, zwiększa skuteczność leczenia
- Wchłanianie ogólnoustrojowe nikome dla furoinianometazonu i furoinianu flutykazonu, umiarkowane dla pozostałych oraz wysokie dla betametazonu i deksametazonu – powinny być używane krótkoterminowo
- Długotrwałe badania wzrostu u dzieci z wykorzystaniem propionianu flutykazonu, furoinianometazonu i budezonidu dostarczają uspokajających danych dotyczących bezpieczeństwa, w przeciwieństwie z beklometazonem
- Jednoczesne leczenie inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol lub ritonawir mogą zwiększyć biodostępność układową kortykosteroidów donosowych
- Zaleca się krótkotwale stosowanie doustnych kortykosteroidów zawsze w połączeniu z donosowymi kortykosteroidami
- Sugerowana dawka dla dorosłych wynosząca 0,5 mg / kg podano doustnie rano z pozwywieniem przez 5-10 dni
- Wstrzykiwane preparaty nie są zalecane (jedynie w wyjątkowych okolicznościach)
- Donosowe sterydy o niskiej biodostępności układowej powinny być stosowane w możliwie najniższej i kontrolowanej dawce (efektywne przy przekrwionej błonie śluzowej nosa)

- unikanie kontaktu z alergenem
- farmakoterapia:

-Leki OTC, przeciwhistaminowe (loratadyna, cetyryzyna feksofenadyna powinny być stosowane w pierwszej kolejności. Zapewniają one ulgę w większości przypadków. Zapobiegają i zwalczają świąd nosa, kichanie oraz wodnisty wyciek z nosa, ale wydają się być mniej skuteczne dla zatkanego nosa.

Jeżeli objawy utrzymują się, należy rozważyć następujące opcje:
-kortykosteroidy donosowe (tylko na receptę) są najsilniejsze z leków dostępnych do leczenia alergicznego nieżyty nosa.

Zapobiegają i zwalczają świąd, kichanie, wyciek z nosa i duszności u większości pacjentów.

-doustne substancje zmniejszające przekrwienie (OTC) zmniejszają obrzęk błon śluzowych nosa, które z kolei łagodzą przekrwienie błony śluzowej nosa. Można je łączyć z doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Jednakże, są one powiązane ze znaczącymi skutki ubocznymi, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Są one przeciwwskazane do łączenia z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO), w niekontrolowanym nadciśnieniu tętniczym, w ciężkiej chorobie niedokrwiennej serca i łagodnym rozroście gruczołu krokowego (BPH).

- inhibitory leukotrienów (tylko na receptę) są mniej skuteczne niż donosowe glikokortykosteroidy. Rozważane dla pacjentów, którzy nie tolerują leków pierwszego rzutu lub mają astmę.

- donosowy kromolin (OTC) jest mniej skuteczny niż donosowe glikokortykosteroidy.

Kromoli jest dobrą alternatywą dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do kortykosteroidów. Jest najbardziej skuteczny, gdy stosuje się go regularnie przed wystąpieniem objawów alergicznych.

- u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami, należy rozważyć immunoterapię

- Donosowo kortykosteroidy są dobrze tolerowane i mają stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa.
 - Liczne badania wykazały, że donosowe kortykosteroidy są najbardziej skuteczne w leczeniu świądu, kichania, wycieku z nosa i zatkanie związanego z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.
 - Działanie nie jest natychmiastowe, jednak odczucie ulgi jest widoczne w 2-3 dniu przyjmowania kortykosteroidów, z efektami osiagającymi swój szczyt w 2-3 tygodniu leczenia. Regularne, konsekwentne stosowanie jest konieczne, aby utrzymać maksymalny efekt.
 - Nowsze, silniejsze preparaty, oferują korzyści związane z: przyjmowaniem dawki raz na dobę, minimalnym wchłanianiem ogólnoustrojowym, i tolerancją u dzieci.
 - Częstość występowania szkodliwych skutków wynosi pomiędzy 5-10%.
 - Efekty uboczne przyjmowania glikokortykosteroidów, które są najczęściej zgłaszane to kichanie, kłucie, pieczenie lub podrażnienie, jednak te efekty są na ogół łagodne i nie wykluczają stosowania preparatów donosowych.
 - Wodne preparaty są korzystne, ponieważ mniej podrażniają błonę śluzową nosa.
 - Donosowe glikokortykosteroidy ogólne dla dorosłych i dzieci: flutykazon (Flonase), octan triamcynolonu (Nasalcort AQ), a flunizolid (Nasarel).
- Donosowe glikokortykosteroidy wykazują większą skuteczność niż inhibitory leukotrienów oraz donosowy kromolin

- Silne własności przeciwzapalne donosowych steroidów bezpośrednio modulują patofizjologię ANN
 - Wykazano skuteczność donosowych steroidów w zmniejszaniu objawów nosowych, w tym kichania swędzenia, kataru, i zatorów u dorosłych i dzieci.
 - Lepsza kontrola objawów
 - Poprawa jakości życia, lepszy sen
 - Potencjał oszczędności kosztów wynikający z monoterapii
 - Ukierunkowane efekty lokalne
 - Poprawa kontroli rozwoju AR i astmy u pacjentów
 - Również przerosłowe migdałki mogą być również zmniejszone przy użyciu donosowych steroidów
 - Skuteczniejsze w działaniu niż antagoniści leukotrienów. Natomiast, donosowe przeciwhistaminowe leki wykazują szybsze działanie niż donosowe steroidy.
 - Najczęstsze działania niepożądane są wynikiem lokalnych podrażnień i obejmują suchość, pieczenie, kłucie, krwawienie z nosa. Rzadko – perforacje przegrody nosowej.
 - Potencjalne ryzyko wpływu na wzrost u dzieci
 - Profilaktyczne leczenie donosowymi steroidami najlepiej skutkuje zainicjowane kilka dni przed sezonem pylenia u pacjentów z rozpoznaną sezonowego ANN.
 - Doustne kortykosteroidy mają silne działanie przeciwzapalne nie są zalecane do rutynowego leczenia ANN z powodu doniesień o ogólnoustrojowych skutkach ubocznych. Natomiast donosowe steroidy są zalecane w leczeniu ANN z powodu ich wyższej skuteczności w kontrolowaniu przekrwienia błony śluzowej nosa i innych objawach tej choroby zapalnej.
 - Nie wykazano korzyści z połączenia donosowych steroidów z doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, a także z LTRAs. Natomiast połączenie donosowych steroidów z donosowymi lekami przeciwhistaminowymi, terapia AR jest bardziej skuteczne niż zastosowanie tych leków z osobno. Podobnie w przypadku połączenia donosowych steroidów z oksymetazoliną.
 - Silne zalecenie na podstawie badań z randomizacją z niewielkimi ograniczeniami i przewagą korzyści nad szkodą.
-
- unikanie kontaktu z alergenem
 - farmakoterapia
 - postać łagodna: antagoniści receptora H₁ doustnie, gdy nieskuteczna GKS donosowe lub antagoniści receptora H₁ donosowo
 - umiarkowany i ciężki przebieg: GKS donosowe, antagoniści receptora H₁ donosowo, w razie niepowodzenia terapia skojarzona
 - dołączenie LTRA u pacjentów ze współistniejącą astmą
 - leczenie chirurgiczne pacjentów z przerosłem małżowiny nosowej, nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne
 - immunoterapia swoista w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne; niektórzy eksperci zalecają SIT u pacjentów, którzy nie chcą stosować farmakoterapii

AAO-HNS 2015 [38]

- unikanie kontaktu z alergenem
- farmakoterapia:
 - łagodne i okresowe objawy: leki antyhistaminowe i/lub leki obkurczające naczynia lub LTRA
 - umiarkowane/ostre okresowe objawy lub uporczywe objawy łagodne: leki antyhistaminowe i/lub leki obkurczające naczynia, LTRA, GKS, kromony
 - uporczywe, umiarkowane lub ostre objawy: preferowane CS, antagoniści receptora H₁ lub LTRA
 - przy niepowodzeniu powyższego leczenia zwiększenie dawki lub dodanie GKS, gdy wodniasty wyciek z nosa włączenie ipratropium, gdy zatłoczony nos leki obkurczające naczynia lub GKS
 - uporczywe objawy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wymagają rozważenia immunoterapii

ARIA 2010 [39]

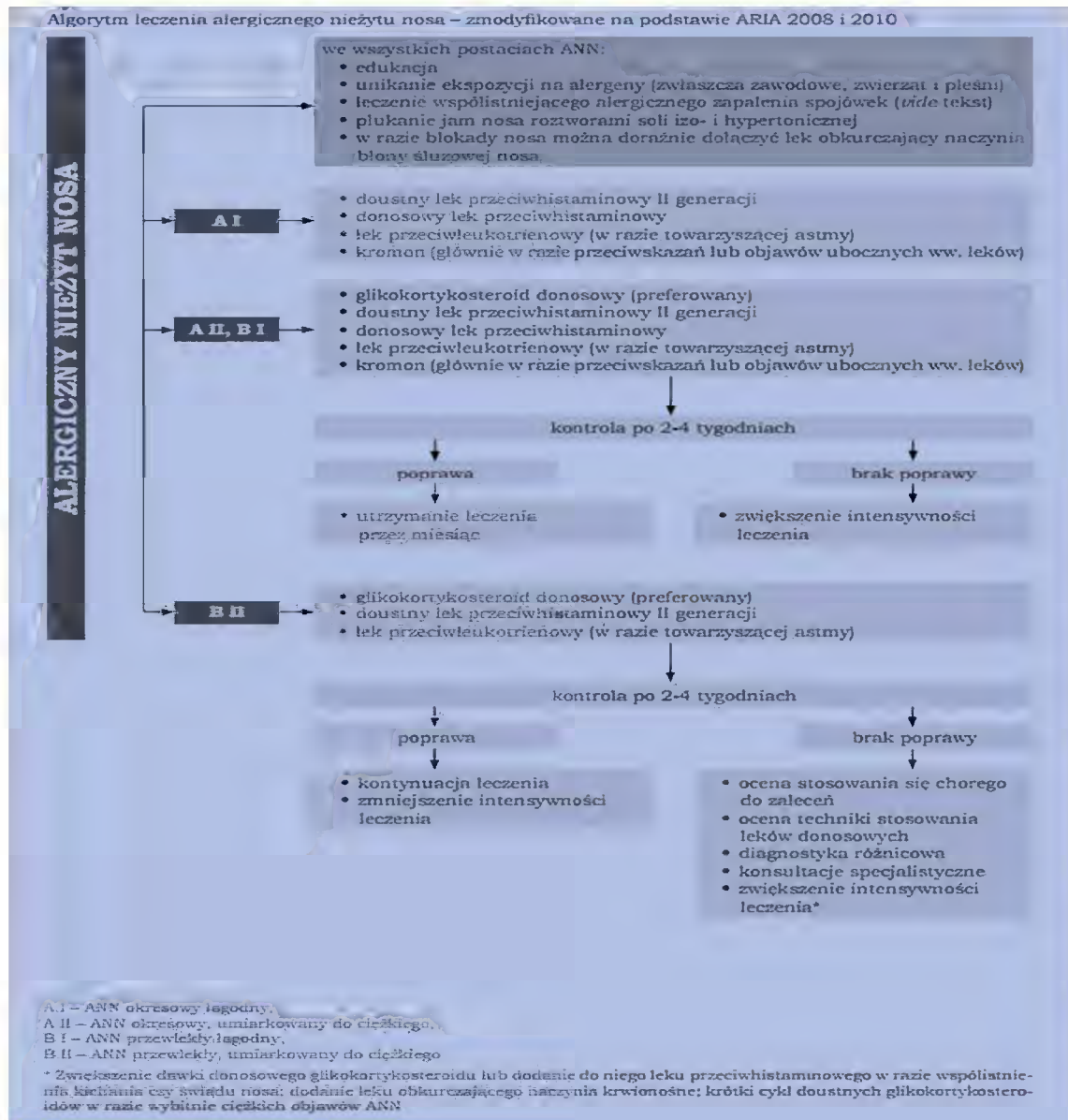
- Glikokortykosteroidy donosowe są zalecane w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dorosłych i dzieci. Są one najbardziej skuteczne spośród leków do leczenia alergicznego nieżyty nosa
- Długość i częstotliwość stosowania glikokortykosteroidów i długoterminowe zastosowanie glikokortykosteroidów doustnych nie jest zalecane ze względu na bezpieczeństwo.
- Niewielkie ryzyko zdarzeń niepożądanych przy podaniu donosowym
- Skutecznie zmniejszają przekrwienie błony śluzowej nosa
- Długi czas działania, co najmniej 24 h, zdolność do podawania raz dziennie.
- Pierwszy efekt zaobserwowany po 12 godzinach, ale maksymalne efekty po kilku dniach.
- Zalecane w pierwszej linii leczenia jedynie w przypadku przewlekłego ANN o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, zwłaszcza gdy występuje upośledzenie drożności nosa i częste występowanie objawów.
- Nie wykazano wpływu glikokortykosteroidów na oś podwzgórze przysadki nadnercza.
- Nie zaleca się podawania donosowego w przypadku całkowitej niedrożności nosa.
- Zalecane jest przyjmowanie niewielkich dawek oraz unikanie stosowania glikokortykosteroidów o dużej dostępności (np. beklometazon)
- Nie zaobserwowano pogorszenia wzrastania przypadku zastosowania propionianu flutyzonu, furoinianu mometazonu i octanu triamcynolonu (beklometazon nieznacznie pogarszał wzrastanie).
- Nie zaleca się stosowania doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu ANN u dzieci, ze względu na niekorzystny wpływ tych leków na procesy wzrostu

LTRA-antagoniści receptorów leukotrienowych, GKS- glikokortykosteroidy

Podsumowując, przedstawione w powyższej tabeli wytyczne wskazują, iż u pacjentów z alergicznym nieżyty nosa, rekomenduje się stosowanie donosowych glikokortykosteroidów, w przypadku gdy:

- Jako II linia leczenia, w przypadku gdy leczenie z udziałem leków przeciwhistaminowych, obkurczających naczynia nie zapewni dostatecznej kontroli objawów choroby (EAACI 2000, BSACI 2008, University of Michigan Health System 2013, ARIA 2008);
- Jako I linia leczenia u chorych z przewlekłym ANN, z umiarkowanymi do ciężkich objawów choroby (EAACI 2000, BSACI 2008, University of Michigan Health System 2013, ARIA 2008);
- Profilaktycznie podawane na kilka dni przez sezonem pylenia jako leczenie u pacjentów z rozpoznanym sezonowym ANN (AAO-HNS 2015);
- W podgrupie chorych, u których obok ANN występują również inne choroby współistniejące – np. astma (EAACI 2000, AAO-HNS 2015).

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Nasometin® (furoinian metometazonu) 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



Wykres 1. Diagram postępowania terapeutycznego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa – wg wytycznych ARIA [39]

4.2. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia polipów błony śluzowej nosa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych oraz medycznych baz danych odnaleziono trzy najbardziej aktualne dokumenty, w których przedstawiono wytyczne i stanowiska dotyczące leczenia błony śluzowej nosa:

- *EPOS – Wytyczne European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal 2012*, zapalenia zatok (z towarzyszącymi polipami);
- *BSACI wytyczne British Society of Allergy and Clinical Immunology 2008*, dotyczące leczenia zapalenia zatok (z towarzyszącymi polipami);
- *EAACI – wytyczne European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2000*, dotyczące leczenia zapalenia zatok (z towarzyszącymi polipami).

W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia polipów błony śluzowej nosa.

Tabela 10. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu polipów błony śluzowej nosa

Organizacja	Leczenie (ogółem)	Miejsce i wskazania do leczenia z zastosowanie glikokortykosteroidów
<p>EAACI 2005 [43]</p>	<p>Leczeniem z wyboru jest podanie donosowych GKS, Ponadto zaleca się płukanki nosa, unikanie ekspozycji na alergen oraz leki przeciwhistaminowe. Wskazaniem do leczenia chirurgicznego jest ciężka postać NN.</p>	<p>Leczeniem z wyboru (podstawowym) jest zastosowanie donosowych (miejscowych) glikokortykosteroidów, przy czym rekomenduje się formę kropli; W przypadku łagodnych polipów nosa zaleca się podawanie GKS w formie aerozolu, w przypadku umiarkowanej postaci polipów zaleca się podawanie GKS w formie kropli; Maksymalny czas leczenia z udziałem miejscowych glikokortykosteroidów wynosi 2 tygodnie, leczenie można prowadzić do trzech razy w roku. Ocenę efektów leczenia należy przeprowadzać, co 3 miesiące.</p>
<p>BSACI 2007 [42]</p>	<p>W przypadku łagodnych/miłych polipów można podjąć próby przeprowadzenia płukanek nosa roztworem soli fizjologicznej oraz aplikować GKS podawane donosowo (np. betametazonem w kroplach). W przypadku braku poprawy lub w przypadku bardziej rozległych polipów zaleca się medyczną polipektomie tj. leczenie skojarzone składające się z podania prednizolonu w dawce 0.5 mg/kg każdego ranka przez 5–10 dni oraz betametazonu w dawce dwie krople do nozdrza przy mocno odchylonej głowie przez pięć dni, później dwa razy dziennie do wyczerpania zawartości opakowania Leczenie podtrzymujące należy prowadzić, z użyciem furoinianu mometazonu lub furoinianu flutykazonu, które charakteryzują się najmniejszą wchłaniałością niż betametazon. W przypadku braku poprawy można rozważyć leczenie chirurgiczne. Uznaje się również skuteczność GKS w profilaktyce polipów nosa. Ze względu na niewielką dostępność badań wykazujących skuteczność leków antyleukotrienowych, zaleca się je jedynie w w przypadku polekowych polipów nosa Leczenie azelastyną – istnieje kilka badań potwierdzających, iż stosowanie azelastyny może powodować korzyść kliniczną w leczeniu polipów nosa. Makrolity: wyniki badań japońskich wskazują, iż makrolity mogą mieć wpływ na poprawę objawów ze strony nosa, jednakże muszą być stosowane przez okres tygodni a nawet miesiąca. Leczenie chirurgiczne: pozwala na usunięcie struktury polipów, lecz nie redukuje objawów ze strony nosa.</p>	<p>Leczeniem z wyboru (podstawowym) jest zastosowanie donosowych (miejscowych) glikokortykosteroidów, przy czym rekomenduje się formę kropli (najwyższy stopień rekomendacji Ia, A)</p>

Wybór metody leczenia zależy od stopnia nasilenia objawów. Rekomendowaną skalą do oceny objawów jest wizualna skala analogowa (VAS) oraz badanie endoskopowe.

Wynik w skali VAS: 0-3 pkt - objawy łagodne zalecane są płukanki solą fizjologiczną, donosowe glikokortykosteroidy,

Wynik w skali VAS 3-7 pkt: objawy umiarkowane zalecane są donosowe glikokortykosteroidy w aerozolu, można rozważyć zwiększenie dawki, ewentualnie podanie leków w formie kropli, w przypadku polipów innych niż

neutrofilowe można rozważyć włączenie doksycykliny,

Wynik w skali VAS >7-10 pkt: objawy ciężkie: donosowe glikokortykosteroidy w kroplach, doustne glikokortykosteroidy (krótki kurs),

Po 3 m-cach leczenia zaleca się weryfikację skuteczności leczenia, w przypadku braku poprawy leczenia (pacjenci z objawami umiarkowanymi/ciężkimi leczeniem II rzutu w przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego jest leczenie operacyjne, które poprzedza badanie TK)

EPOS 2012
[40, 41]

GKS stanowią podstawę leczenia farmakologicznego w terapii polipów nosa;

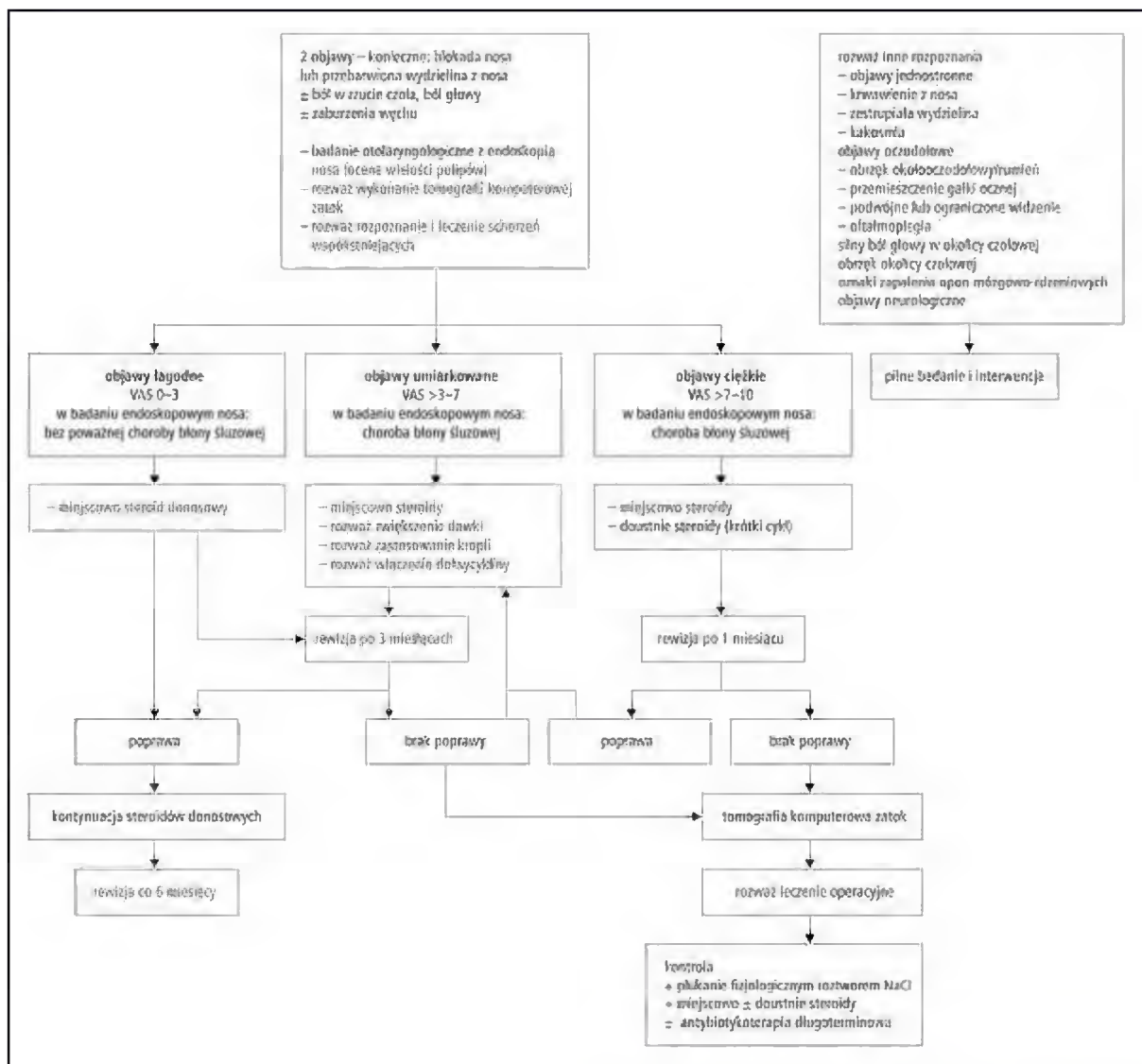
W przypadku objawów o charakterze łagodnych zaleca się formę podania w postaci aerozolu, w przypadku, gdy objawy mają charakter umiarkowany/ciężki zaleca się oddanie GKS w formie kropli;

Sifa rekomendacji dla GKS – Ia, A (najwyższy stopień wiarygodności, rekomendacji)

Podsumowując, przedstawione w powyższej tabeli wytyczne wskazują, iż u pacjentów z polipami w obrębie błony śluzowej nosa, rekomenduje się stosowanie donosowych **glikokortykosteroidów, jako interwencji o najwyższej udowodnionej skuteczności (sifa rekomendacji Ia, A).**

- Jako I linia leczenia farmakologicznego stosuje się leczenie donosowymi GKS, których skuteczność weryfikuje się po 3 miesiącach leczenia, w przypadku braku poprawy (II linia leczenia) zaleca się wykonanie badania TK i ewentualnie należy rozważyć leczenie operacyjne;
- W ramach terapii dodatkowej można zastosować wlewki z roztworu soli fizjologicznej.

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



Wykres 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu polipów błony śluzowej nosa – wytyczne EPOS 2102 [40]

4.3. Profil bezpieczeństwa glikokortykosteroidów podawanych donosowo

Obecnie uważa się, iż donosowe glikokortykosteroidy stanowią najskuteczniejszą terapię w leczeniu alergicznych nieżytów nosa, ostrych nieżytów nosa, przewlekłych zapaleń zatok z polipami nosa. Niewątpliwą zaletą donosowych glikokortykosteroidów jest silne, lokalne działanie przeciwzapalne przy minimalnym działaniu ogólnoustrojowym. Jednakże nadal pokutuje przekonanie, iż terapia z zastosowaniem GKS obarczona jest ryzykiem poważnych ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Należy jednak zwrócić uwagę iż obecnie poza starszego typu takimi jak deksametazon czy beklometazon, których cechy farmakokinetyczne a przede wszystkim wchłanianie systemowe po podaniu donosowym rzeczywiście sięgały około 30-40%, występują również GKS nowszej generacji ze zmodyfikowanymi łańcuchami bocznymi, których biodostępność wynosi jedynie kilka procent. Do tej grupy GKS należą wszystkie substancje występujące w formie estru furoinianu tj. mometazon i flutyzon jak również cząsteczka propionianu flutyzonu. Ponadto w kontekście bezpieczeństwa niebagatelne znaczenie ma także charakter cząsteczki, lipofilne GKS takie jak furoinian mometazonu czy furoinian flutyzonu łatwo przedostają się przez błonę komórkową i poprzez przyłączenie się do kompleksu receptora aktywują go.

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

Receptor wnika do jądra komórkowego i wiąże się z sekwencją *glucocorticoid response element* w DNA, wpływając na ich ekspresję. Nowoczesne preparaty glikokortykosteroidów stosowane donosowo charakteryzują się bardzo wysoką selektywnością w stosunku do receptora glikokortykosteroidowego, co pozwala na znaczne zmniejszenie jednorazowej dawki przy zachowaniu wysokiej skuteczności. Nowoczesne donosowe GKS charakteryzują się wyjątkowo niską biodostępnością, co z kolei przekłada się na bardzo wysoki profil bezpieczeństwa i możliwość ich przewlekłego stosowania. Biodostępność nowoczesnych donosowych GKS wynosi <0,1% w przypadku furoinianu mometazonu, 1,0% w przypadku furoinianu flutykazonu oraz 2,0% w przypadku propionianu flutykazonu. Dotyczy to jednak wyłącznie najnowszych preparatów, gdyż dla porównania biodostępność budezonidu wynosi aż 33% [46].

Tabela 11. Biodostępność poszczególnych GKS stosowanych donosowo [46]

Substancja czynna	% wchłaniania
Furoinian mometazonu (MOM)	<0,1%
Propionian flutykazonu (FLU)	2,0%
Furoinian flutykazonu	1,0%
Budezonid (BUD)	33%

Parametry farmakokinetyczne w tym biodostępność leku jest nie bez znaczenia, gdyż wysoka wchłanialność wiąże się większym ryzykiem poważnych ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Dane literaturowe wskazują, iż przewlekłe stosowanie GKS (zwłaszcza te stosowane doustnie) może spowodować następujące efekty uboczne:

- znaczne zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN). GKS egzogenne poprzez ujemne sprzężenie zwrotne tłumią wydzielanie kortykotropiny i prowadzą do zaniku kory nadnerczy, z następowym zmniejszeniem wydzielania kortyzolu. Dotychczas brak jest dowodów naukowych wskazujących aby podawanie donosowych GKS rzeczywiście związane było ze zmniejszonym wydzielaniem kortyzolu;
- nieprawidłowości w procesie metabolizmu kostnego, zahamowanie wzrostu kostnego, osteoporoza itd;
- znacznie zwiększać ryzyko zaćmy podtorebkowej i jaskry otwartego kąta. Powikłania te występują jednak bardzo rzadko w wyniku stosowania wziewnych GKS, co potwierdziły dotychczas przeprowadzone badania u dzieci i dorosłych;
- powodować miejscowe działania niepożądane w tym przypadki wystąpienia atrofii lub metaplazji nabłonka. Ponadto wystąpienie podrażnienia błony śluzowej nosa, strupów, świądu i pieczenia w nosie [46].

Jednakże w przypadku furoinianu mometazonu wyniki przedstawiające dane dla długookresowej terapii nie wykazały, aby leczenie furoinianem mometazonu związane było z ryzykiem wystąpienia zarówno atrofii/metaplazji nabłonka jak również wahań w zakresie stężenia kortyzolu. Podobnie nie wykazano, aby leczenie furoinianem mometazonu wpływało na proces zahamowania wzrostu/metabolizmu u dzieci.

Podsumowując, w wyborze najbardziej optymalnego leczenia obok kwestii związanych z samą skutecznością, powinniśmy również zwracać uwagę na bezpieczeństwo glikokortykosteroidów. Na podstawie dostępnych dowodów obecnie uznaje się iż, furoinian mometazonu i flutykazonu oraz propionian flutykazonu, stanowią obecnie najbardziej optymalną opcję terapeutyczną, o niskim poziomie wchłanialości, co zbliża je do farmakokinetycznych i farmakologicznych kryteriów leku idealnego [46].

4.4. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3], oraz opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny Technologii Medycznych [1].

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.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

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 (Ia, A²) (EPOS 2012, ARIA 2008).

Biorąc pod uwagę interwencję wnioskowaną tj. furoinian mometazonu (MOM), który należy do grupy glikokortykosteroidów donosowych oraz fakt, iż w świetle wytycznych GKS stanowią najskuteczniejszą opcje terapeutyczną we wnioskowanych wskazaniach zasadne wydaje się porównanie z innymi interwencjami medycznymi należącymi właśnie do grupy GKS podawanych donosowo:

- Beklometazon;
- Budezonid;
- Cyklezonid;
- Flunizolid,
- Propionian flutykazonu;
- Furoinian flutykazonu;
- Triamcynolonu octan.

Spośród substancji czynnych opisanych powyżej substancja czynna flunizonid nie występuje w żadnym z produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce, kolejno substancja czynna cyklezonid zgodnie z informacjami przedstawianymi przez URPL występuje jedynie pod nazwą handlową Alvesco®, której wskazania ograniczają się do leczenia astmy.

Podobnie, substancja czynna furoinian flutykazonu na terenie RP w monoterapii występuje jedynie w preparacie Avamys®, którego wskazanie do stosowania dotyczy zarówno leczenia sezonowego alergicznego nieżytu nosa oraz w leczenia astmy, dlatego też podobnie jak wyżej opisany cyklezonid nie stanowi w świetle *definicji komparatora* przedstawionych w wytycznych HTA jak również MW odpowiedniego komparatora.

² Ia) dane pochodzące z metaanalizy badań z randomizacją; A) wymaga danych ogólnie wiarygodnych i zgodnych, w tym z co najmniej jednego badania z randomizacją, dotyczących konkretnego zalecenia;

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

Obecnie w Polsce zarejestrowane są następujące produkty lecznicze, zawierające którąkolwiek z substancji czynnych wymienionych powyżej należących do grupy glikokortykosteroidów, posiadające wskazanie co najmniej zbliżone do wnioskowanego wskazania³

- Beklometazon (produkt leczniczy: Beclonasal Aqua®);
- Budezonid (produkt leczniczy: Tafen Nasal®);
- Propionian flutykazonu (produkt leczniczy: Azecort®, Dymista®, Fanipos®, Flixonase®, Flixonase Nasal®);
- Furoinian flutykazonu (Avamys®);
- Triamcinolonu octan (Polcoltoron®).

Ponadto spośród produktów leczniczych wymienionych powyżej zgodnie z najbardziej aktualnym obwieszczeniem MZ [4], finansowane ze środków publicznych w leczeniu nieżytów błony śluzowej nosa (w tym alergicznego nieżyty nosa) i/lub polipów błony śluzowej nosa są następujące produkty lecznicze:

- Budezonid (produkt leczniczy: Tafen Nasal®);
- Propionian flutykazonu (produkt leczniczy: Fanipos®, Flixonase®, Flixonase Nasal®);

Podsumowując, biorąc pod uwagę:

- Wytyczne leczenia nieżytów oraz polipów błony śluzowej nosa;
- Aktualną praktykę leczenia nieżytów oraz polipów nosa w Polsce;
- Wartość udziałów w rynku poszczególnych GKS w Polsce,
- oraz status finansowania poszczególnych produktu leczniczych wskazanych w leczeniu nieżyty i polipów nosa

uznano, iż jedynie dwie substancje czynne należące do grupy glikokortykosteroidów spełniają kryteria stawiane komparatorowi:

1. propionian flutykazonu (FLU);
2. budezonid (BUD),

Podobnie, w stanowisku z dnia 13 października 2013 [55], AOTM uznał, iż najbardziej odpowiednią technologią alternatywną dla propionianu flutykazonu jest furoinian mometazonu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]

³ Zgodnie z informacją przedstawioną na stronie URPL [45]

Tabela 13. Wybór komparatora – substancje czynne należące do grupy GKS rozważane, jako komparatory, posiadające zbliżone do wnioskowanego wskazanie rejestracyjne w Polsce

Nazwa substancji czynnej	Produkty lecznicze o podobnym do wnioskowanego wskazania rejestracyjnego (monoterapia)*	Wskazanie rejestracyjne	Zalecany przez wytyczne**	Finansowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu***	Wybrany, jako komparator
NIEŻYT NOSA					
BEKLOMETAZON	Beclo nasal Aqua®	Zapobieganie i leczenie całorocznego i sezonowego alergicznego nieżytu nosa, w tym kataru siennego	TAK	NIE	NIE
BUDEZONID	Tafen Nasal®	Leczenia alergicznego sezonowego i całorocznego nieżytu błony śluzowej nosa	TAK	TAK	TAK
PROPIONIAN FLUTYKAZONU	Fanipos®	Zapobieganie i leczenie alergicznego, sezonowego nieżytu błony śluzowej nosa, w tym kataru siennego			
	Flixonase®	Zapobieganie i leczenie alergicznego, sezonowego nieżytu błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa	TAK	TAK	TAK
	Avamys®	Leczenie objawów alergicznego nieżytu nosa	TAK	NIE	NIE
OCTAN TRIAMCYNOLONU	Polcortolon®	Leczenie całorocznego lub sezonowego alergicznego nieżytu nosa opornego na inne leki	TAK	NIE	NIE
POLIPY NOSA					
BUDEZONID	Tafen Nasal®	Polipy nosa	TAK	TAK	TAK
PROPIONIAN FLUTYKAZONU	Flixonase® Flixonase Nasale®	Polipy nosa	TAK	TAK	TAK

4.5. Propionian flutykazonu

Poniżej przedstawiono charakterystyki produktów leczniczych zawierających w swoim składzie propionian flutykazonu, refundowanych w Polsce we wskazaniach zbieżnych do wnioskowanego tj. Fanipos®, Flixonase® - zawiesina do nosa aerozol oraz Flixonase Nasule® krople do nosa [47, 48, 49].

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w chorobach nosa, kortykosteroidy, Kod ATC: R01AD08 [47, 48, 49].

Wskazania do stosowania

W tabeli poniżej przedstawiono wskazania do stosowania dla wybranych produktów leczniczych zawierających w składzie propionian flutykazonu.

Tabela 14. Wskazania do stosowania – refundowane preparaty zawierające propionian flutykazonu [47, 48, 49]

Wskazanie	
Fanipos®	✓ Zapobieganie i leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa
Flixonase®	✓ Zapobieganie i leczenie alergicznego, sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa ✓ Leczenie polipów nosa
Flixonase Nasule®	✓ Leczenie polipów nosa i związanej z nimi obturacji przewodów nosowych

Postać farmaceutyczna

Fanipos®/Flixonase®: Aerozol do nosa, zawiesina [47, 48].

Flixonase Nasule®: Krople do nosa, zawiesina [49].

Dawkowanie i sposób podania

W tabelach poniżej przedstawiono dawkowanie i sposób podania dla wybranych preparatów zawierających w składzie propionian flutykazonu.

Tabela 15. Dawkowanie – refundowane preparaty zawierające propionian flutykazonu

Dawkowanie	
Fanipos® [47]	✓ <i>Dorośli i dzieci w wieku od 12 lat</i> Zaleca się stosowanie dwóch dawek aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (200 µg), najlepiej rano. W niektórych przypadkach może być konieczne zastosowanie dwóch dawek aerozolu do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (400 µg). Po uzyskaniu poprawy, jako dawkę podtrzymującą można stosować jedną dawkę aerozolu do każdego otworu nosowego (100 µg) raz na dobę. W przypadku nawrotu objawów, dawkę leku można odpowiednio zwiększyć. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż cztery dawki aerozolu do każdego otworu nosowego (400 µg). Należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnia skuteczną kontrolę objawów.
	✓ <i>Dzieci w wieku od 4 do 11 lat</i> Zaleca się stosowanie jednej dawki aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (100 µg), najlepiej rano. W niektórych przypadkach konieczne może być zastosowanie jednej dawki aerozolu do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (200 µg). Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż dwie dawki

aerozolu do każdego otworu nosowego (200 µg). Należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewni skuteczną kontrolę objawów.
W celu uzyskania pełnej korzyści terapeutycznej konieczne jest regularne stosowanie leku. Należy wyjaśnić pacjentowi, że działanie leku nie występuje natychmiast, a optymalne działanie występuje po 3–4 dniach od rozpoczęcia leczenia.

Zapobieganie i leczenie alergicznego, sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa

✓ Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat

Dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę, najlepiej rano. W niektórych sytuacjach wskazane jest podanie dwóch dawek do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę. Nie należy podawać więcej niż cztery dawki do każdego otworu nosowego na dobę. Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.

✓ Dzieci w wieku od 4 do 11 lat

Jedna dawka do każdego otworu nosowego raz na dobę, najlepiej rano.
W niektórych sytuacjach wskazane jest podanie jednej dawki do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę. Nie należy podawać więcej niż dwie dawki do każdego otworu nosowego na dobę. Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.

Flixonase®
[48]

Objawowe leczenie polipów nosa

✓ Dorośli

Leczenie początkowe:
Dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez jeden do dwóch miesięcy. Konieczność leczenia zalecaną dawką leku w drugim miesiącu należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia. Nie należy podawać więcej niż cztery dawki do każdego otworu nosowego na dobę.
Leczenie podtrzymujące:
Dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę. Nie należy podawać więcej niż dwie dawki do każdego otworu nosowego na dobę. Konieczność leczenia przez okres dłuższy niż trzy miesiące należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta.

✓ Pacjenci w wieku powyżej 16 lat

Zawartość 1 plastikowego pojemnika jednorazowego stosować raz lub dwa razy na dobę. Pojemnik plastikowy zawiera dawkę do jednorazowego podania do obydwu otworów nosowych (1 dawka - 400 µg). Połowę zawartości pojemnika, po około 6 kropli, podać jednorazowo do każdego otworu nosowego. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Zalecana dawka dobową wynosi 400 lub 800 µg.

Flixonase
Nasule®
[49]

✓ Pacjenci w wieku poniżej 16 lat

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Flixonase Nasule, krople do nosa w leczeniu polipów nosa u pacjentów w wieku poniżej 16 lat.

Tabela 16. Sposób podania – refundowane preparaty zawierające propionian flutykazonu

Sposób podania	
Fanipos® [47]	Fanipos przeznaczony jest wyłącznie do podawania donosowego. Przed pierwszym użyciem, produkt leczniczy Fanipos należy odpowiednio przygotować, poprzez sześciokrotne naciskanie i puszczenie pompki. Jeżeli produkt Fanipos nie był używany przez kolejne 7 dni, należy go ponownie przygotować do użycia, wciskając i puszczaając pompkę odpowiednią liczbę razy do czasu uzyskania efektu drobnej mgiełki.
Flixonase® [48]	Produkt leczniczy Flixonase, aerozol do nosa jest przeznaczony wyłącznie do stosowania do nosa. Podstawowym warunkiem skuteczności leku jest jego regularne stosowanie. Należy poinformować pacjenta o braku natychmiastowego działania leczniczego. Pełne działanie lecznicze występuje po 3-4 dniach regularnego stosowania w przypadku leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub po kilku tygodniach w przypadku leczenia polipów nosa.

Flixonase Nasule® [49]

Produkt leczniczy Flixonase Nasule, krople do nosa jest przeznaczony wyłącznie do stosowania na błonę śluzową nosa u pacjentów w wieku powyżej 16 lat.
 Podstawowym warunkiem skuteczności leku jest jego regularne stosowanie. Należy poinformować pacjenta o braku natychmiastowego działania leczniczego. W celu uzyskania pełnego działania wymagane jest kilkutygodniowe leczenie. Jeżeli po 4–6 tygodniach leczenia nie następuje poprawa, należy rozważyć alternatywne metody leczenia.
 W przypadku rzadko występującej jednostronnej polipowatości nosa, rozpoznanie powinno być potwierdzone przez lekarza specjalistę, ze względu na możliwość istnienia innego schorzenia.

Przeciwwskazania

Wszystkie produkty lecznicze tj. Fanipos®, Flixonase® oraz Flixonase Nasule przeciwwskazane są u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Status rejestracyjny w Polsce

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny dla wybranych preparatów zawierających w składzie propionian flutykazonu.

Tabela 17. Status rejestracyjny – preparaty zawierające propionian flutykazonu

	Sposób podania
Fanipos® [47]	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 luty 2006 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 grudnia 2012 Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 12061
Flixonase® [48]	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 stycznia 1994 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 sierpnia 2012 Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu R/2948
Flixonase Nasule® [49]	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 kwietnia 2002 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2011 r. r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 9338.

4.6. Budezonid

Poniżej przedstawiono charakterystykę produktu leczniczego Tafen Nasal® zawierającej w swoim składzie budezonid oraz jednocześnie będącym jedynym refundowanym produktem leczniczym we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego tj. nieżytach oraz polipach nosa [50].

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki drażniące nos i inne leki do stosowania miejscowego, kortykosteroidy, Kod ATC: R 01 AD 05 [50].

Wskazania do stosowania

Tafen Nasal® stosuje się w leczeniu:

- Sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz polipów nosa u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat,
- Niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych [50].

Postać farmaceutyczna

Aerozol do nosa, zawiesina [50].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Nasometin® (furoinian metazonu) 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

Dawkowanie i sposób podania

W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie i sposób podania dla produktu leczniczego Tafen Nasal® [50].

Tabela 18. Dawkowanie oraz sposób podania Tafen Nasal® [50]

Budezonid	
Dawkowanie	<p>Zwykle stosowana dawka początkowa budezonidu wynosi 400 µg dobę, podawana jako dwie dawki do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę.</p> <p>Zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 200 mikrogramów (g) budezonidu na dobę, tj. jedna dawka do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę lub dwie dawki do każdego otworu nosowego raz na dobę, rano. Należy ustalić najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą, wystarczającą do opanowania objawów choroby.</p> <p>Lek należy stosować regularnie w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli objawów.</p> <p>Pacjenta należy poinformować, iż uzyskanie poprawy klinicznej i pełne działanie budezonidu może się opóźnić (do kilku dni lub nawet do 2 tygodni). Leczenie sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa należy w miarę możliwości rozpocząć przed ekspozycją na alergeny. Leczenie można kontynuować do 3 miesięcy.</p>
Sposób podania	Lek należy stosować na błonę śluzową nosa

Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Tafen Nasal® jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 [50].

Status rejestracyjny w Polsce

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 grudzień 2000. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 kwiecień 2008. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 8496 [50].

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w europejskich oraz amerykańskich wytycznych metodologicznych dotyczących planowania badań klinicznych oceniających efektywności nowych technologii w **leczeniu alergicznego nieżytu nosa**.

Celem **leczenia alergicznego nieżytu nosa** jest głównie opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym z ANN.

Odnaleziono dwa stanowiska agencji zajmujących się problematyką nieżytów nosa, których autorzy przedstawili w leczeniu alergicznego nieżytu nosa: stanowisko: EMA (2008) [51]), FDA (2000) [52]. Obie z wyżej wymienionych organizacji zajmują podobne stanowisko odnośnie rekomendowanych punktów końcowych, które powinny stanowić podstawę oceny efektywności technologii medycznych w leczeniu nieżytu nosa.

Zgodnie z przytoczonymi powyżej dokumentami pierwszorzędowe punkty końcowe powinny odzwierciedlać przede wszystkim ocenę nasilenia objawów w obrębie nosa/oczu (prowadzoną przez pacjenta). Wszystkie dokumenty podkreślają fakt braku istnienia zwalidowanej skali, która pozwala ocenić oba te aspekty z osobna jak i również zintegrować je w jedność, co przekłada się na istotną różnorodność w zakresie doboru skali w badaniach.

Zwykle w ocenie objawów ze strony nosa uwzględnia się następujące symptomy: wyciek z nosa, kichanie, zablokowany nos i swędzenie. Główne objawy ze strony oczu to: łzawienie oczu, zaczerwienienie i świąd.

Każdemu z ocenianych objawów (zarówno ze strony nosa jak i oczu) przypisuje się stopień nasilenia zwykle według następującego schematu: 0 – brak objawów, 1- łagodne objawy, 2-umiarkowane objawy, 3-ciężkie objawy.

Ponadto, wszystkie stanowiska zgadzają się co do częstotliwości oceny nasilenia objawów, która to w wariancie optymalnym powinna zostać przeprowadzona codziennie. Ważne jest również, aby dana skala była przystępna i prosta w interpretacji zarówno dla lekarza prowadzącego jak również pacjenta. Niektórzy badacze, z uwagi na niedostępność powszechnie akceptowanej skali, postulują oddzielną analizę skal nasilenia objawów i zużycia leków jako pierwszorzędowych punktów końcowych.

Do drugorzędowych punktów końcowych należą: ocena zużycia leków stosowanych doraźnie, liczba dni wolnych od objawów, ocena nasilenia objawów przez lekarza prowadzącego, globalna poprawa kliniczna (CGI).

Jakość życia chorych na nieżyt nosa w umiarkowanym stopniu koreluje z bardziej klasycznymi metodami oceny stosowanymi w badaniach klinicznych, takimi jak skala punktowa oceniająca objawy występujące w ciągu dnia. Sugeruje się, że klasyczne metody charakterystyki chorych pozwalają jedynie na częściową ocenę nasilenia choroby u danego pacjenta. Przyjmując ten punkt widzenia, wskazana jest ocena z wykorzystaniem

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

kwestionariuszy HRQL równoległe z klasycznymi metodami oceny klinicznej. W leczeniu alergicznego nieżytu nosa stosowana jest skala *Rhinoconjunctivitis Quality of Life* (RQOL) [51].

Odnaleziono jedno stanowisko poświęcone wytycznym projektowania badań klinicznych w celu oceny efektywności klinicznej technologii medycznych stosowanych w **leczeniu przewlekłego zapalenia zatok z towarzyszącymi polipami nosa.**

Zgodnie z cytowanymi powyżej rekomendacjami pierwszorzędowe punkty końcowe powinny skupiać się na ocenie czasu do ustąpienia objawów choroby lub ocenie nasilenia objawów (tzw. Total Symptom Score). Jeśli jest to możliwe ocenę należy przeprowadzić z użyciem rekomendowanej/zwariowanej skali służącej do oceny objawów. W ocenie objawów należy wziąć pod uwagę objawy krytyczne tj. przede wszystkim objawy w obrębie nosa. Ocena objawów powinna być przeprowadzona co najmniej raz dziennie (najlepiej co 12 h). Drugorzędowe punkty końcowe wymienione w rekomendacji to: redukcja wielkości polipów, przepływ powietrza w obrębie nosa oraz jakość życia [53].

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, które zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych stanowią badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania RCT pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego z wybranym głównym komparatorem.

Zgodnie z rekomendacjami agencji rejestrujących produkty lecznicze do przeglądu systematycznego zostaną włączone jedynie randomizowane badania kliniczne. Biorąc pod uwagę, iż część ocenianych punktów końcowych ma charakter subiektywny, oraz iż przynajmniej w części badań pacjenci sami oceniają efekty leczenia, zastosowanie w badaniach podwójnego zaślepienia (zarówno badacza jak i pacjenta) jest wysoce pożądane, gdyż pozwala na wyeliminowane zniekształcenia wyników [51].

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Nasometin®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przed rejestracyjnej.

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

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Nasometin® (furoinian mometazonu), przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) dla wskazania nieżyt nosa (sezonowy alergiczny nieżyt nosa oraz całoroczny nieżyt nosa)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dzieci w wieku powyżej 3 lat oraz dorośli, ze zdiagnozowanym sezonowym alergicznym lub całorocznym nieżytem błony śluzowej nosa (w tym alergicznym całorocznym nieżytem błony śluzowej nosa)
Interwencja	Furoinian mometazonu w formie spray`u do nosa w dawce całkowitej wynoszącej 200 µg/dobę (dawka zalecana) – patrz produkt leczniczy Nasometin®
Komparatory	Komparator główny: Propionian flutykazonu w formie aerozolu do nosa w dawce całkowitej wynoszącej 200 µg/dobę (dawka zalecana) – patrz produkt leczniczy Fanipos®/Flixonase® Komparator dodatkowy***: budesonid w dawce początkowej/podtrzymującej wynoszącej 200/400 µg dobowo (dawka zalecana) – patrz produkt leczniczy Tafen Nasal®
Wyniki	Zmiana nasilenia objawów w obrębie nosa; (brak rekomendacji co do definicji/sposobu oceny) Zmiana nasilenia objawów w obrębie oczu; (brak rekomendacji co do definicji/sposobu oceny) Zużycie leków stosowanych doraźnie; Ocena ogólna pacjenta; Jakość życia pacjentów; Bezpieczeństwo
Typ badań	Randomizowane próby kliniczne typu <i>head to head</i> bezpośrednio porównujące interwencję ocenianą i komparatory*
Czas trwania leczenia	Co najmniej dwa tygodnie 2 tygodnie
Inne	Prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim

*W przypadku braku badań typu *head to head* dla porównania furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu zakładano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego; **zgodnie z rekomendacjami EMA [51] oraz FDA [52], 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 podanie etc.)

Tabela 20. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) dla wskazania polipy nosa

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanymi polipami nosa (interwencje stosowane w ramach leczenia, a nie jako profilaktyka po zabiegu chirurgicznego usunięcia polipów nosa)
Interwencja	Furoinian mometazonu w formie spray`u do nosa w dawce całkowitej wynoszącej 200 µg/dobę (dawka zalecana) – patrz produkt leczniczy Nasometin®

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

Komparatory	<p>Komparator główny: Propionian flutykazonu w formie aerozolu¹/kropli² do nosa w dawce <u>dawce początkowej/podtrzymującej wynoszącej j 400/200 µg/dobę¹(dawka zalecana) lub 400 lub 800 µg/dobę² – patrz produkt leczniczy Flixonase®¹/Flixonase Nasule²</u></p> <p>Komparator dodatkowy***: budesonid w dawce <u>początkowej/podtrzymującej wynoszącej 200/400 µg dobę (dawka zalecana) – patrz produkt leczniczy Tafen Nasal®</u></p>
Wyniki	<p>Zmiana nasilenia objawów w obrębie nosa; (brak definicji/rekomendacji co do samego sposobu oceny);</p> <p>Zmiana nasilenia objawów w obrębie oczu; (brak definicji/rekomendacji co do samego sposobu oceny);</p> <p>Redukcja wielkości polipa;</p> <p>Przepływ powietrza w obrębie nosa(PNIF);</p> <p>Ocena ogólna pacjenta;</p> <p>Jakość życia pacjentów;</p> <p>Bezpieczeństwo.</p>
Typ badań	Randomizowane próby kliniczne typu <i>head to head</i> bezpośrednio porównujące interwencję ocenianą i komparatory*
Czas trwania leczenia	Co najmniej 4 tygodnie**
Inne	Prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim

*W przypadku braku badań typu *head to head* dla porównania furoinian mometazonu vs. propionian flutykazonu zakładano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego; **zgodnie z rekomendacjami *EPOS 2012* [41] 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 podanie etc.).

8. 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. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Nasometin® (furoinian metetazonu), 50 mikrogramów/dawkę odmierzoną, aerozol do nosa, zawiesina, 1 op./ 140 dawek.
6. <https://www.iqwig.de>
7. <http://www.aotm.gov.pl>
8. <http://www.nice.org.uk>
9. <http://www.pharmac.govt.nz>
10. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
11. <http://www.health.gov.au/>
12. <http://www.cadth.ca>
13. <http://www.has-sante.fr>
14. <http://www.wales.nhs.uk>
15. Rapijko P.: Podział nieżytów nosa. *Alergia*, 2013, 2: 6-8.
16. Ślifirski JA, Orlicz-Widawska J., Fal AM, Etiopatogeneza i leczenie polipów nosa: ustalone standardy postępowania czy wciąż otwarty problem? *Alergol Info* tom 7 nr 3-4: 81-90.
17. [<http://mcmwiktorska.pl/publikacje/4-polipy-nosa>]
18. Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.wyd. Aktis, Łódź 2012.
19. Rogala B, Świerczyńska-Krępa M, Brożek J. Alergiczny nieżyt nosa. W: (red.) Szczeklik A. *Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.*
20. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5 Suppl):S147-334.
21. Buczyłko K., Niealergiczny nieżyt nosa, *Post Dermatol Alergol* 2009; XXVI, 5: 369–371.
22. Rutkowski R, Koszyła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa-problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008;76(5):348-52.
23. Rapijko P, Dżaman K, Modrzyński M, Lipiec A, Zaręba U, Stankiewicz W, Wojdas A, Ratajczak J, Jaczak M, Jurkiewicz D. Badanie jakości życia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]* 2005; 60 (16 Suppl):S451-455.
24. Dżaman K, Rapijko P, Jadcak M, Szczygielski K, Jurkiewicz D, Samoocena stanu zdrowia pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok i polipami nosa przy użyciu kwestionariusza SF-36 (short form, 36 questions), *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, VOL.LX, SUPPL. XVI, 92*
25. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 (86Suppl):S8-160.
26. Samoliński B et al. Epidemiology of allergic diseases in Poland 2014, *Polish Journal of Alergology*, 2014 10-18.

27. <http://www.apsik.pl/pages/apsik/artykuly/70.php>
28. Samoliński B, Sybilski A, Raciborski F, Alergiczny nieżyt nosa w świetle badania ECAP. *Alergia* 2009; 2;: 41-44.
29. Samoliński B, Hałat Z, Samolińska-Zawisza U. Epidemiologia nieżytów nosa, astmy i AZS na podstawie badań ECRHS i ISAAC w Polsce. *Alergia* 2007;3:10–12.
30. Rostkowska-Nadolska B, Rostkowska K, Bochnia M. Nasal polyps. *Polipy nosa. Probl Med. Rodz* 2014; 1-2 (45-46):77-81
31. European Community Respiratory Health Survey: Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur.Respir. J.* 1996; 9: 687-695
32. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J.* 2002 Nov;20(5):1071-9
33. European Community Respiratory Health Survey II Final Report – May 2004
<http://www.ecrhs.org/Progress/ecrhsIIfinalreport.pdf>
34. Braido F, Arcadipane F, Marugo F, Hayashi M, Pawankar R. Allergic rhinitis: current options and future perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Apr;14(2):168-76.
35. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V, Malling HJ, Mygind N, Passali D, Scadding GK, Wang DY. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy.* 2000 Feb;55(2):116-134
36. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R et al, BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis, *Clinical and Experimental Allergy* 2008, 38, 19-42.
37. DeGuzmann DA, Bettcher CM, Van Harrison R et al. UMHS Allergic rhinitis Guideline, 2013
38. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims JW, Omole FS, Reddy WD, Wallace DV, Walsh SA, Warren BE, Wilson MN, Nnacheta LC. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-S43
39. J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz, J. Denburg, W.J. Fokkens, A. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update, *Allergy*, 2008; 63 (suppl. 86): 8-160.
40. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012 Mar;50(1):1-12.
41. Fokkens W., Lund V., Mullol J. i wps. Europejskie wytyczne na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa 2012 (wybór). *Magazyn Otolaryngologiczny* 2013; 2 (46): 45-66.
42. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2008 Feb;38(2):260-75.
43. Fokkens W, Lund V, Bachert C., EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Executive Summary, *Allergy* 2005; 60: 583–601.
44. Gromek I., Krzeski A., Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, *Przegląd Laryngologiczny* 2012
http://magazynorl.pl/wp-content/uploads/2012/08/2006_06-magazynorl-suplement.pdf
45. Załączniki do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf]
46. Rapiejko P, Jurkiewicz D., Bezpieczeństwo donosowych glikokortykosteroidów, *Alergoprofil* 2014, Vol. 10, Nr 4, 16-21.
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fanipos®
48. Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixonase®
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixonase Nasule®
50. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafen Nasal®

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

51. Committee For Medicinal Products For Human Use, Guideline On The Clinical Development Of Medicinal Products For The Treatment Of Allergic Rhino-Conjunctivitis, październik 2004
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003554.pdf]
52. FDA. Guidance for industry. Allergic rhinitis: clinical development programs for drug products. Center for Drug Evaluation and Research. 2000:2718.
[<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071293.pdf>]
53. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Rhinosinusitis Initiative. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol. 2006 Nov;118(5 Suppl):S17-61.
54. Rada Konsultacyjna AOTM. Stanowisko nr 8/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania propionianu flutikazonu (Flixonase Nasule) w leczeniu polipów nosa.
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_18_05_2009_propionian_flutikazonu_Flixonase_Nasule.pdf]
55. 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, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_30_488_131014_opinia_283_fluticasonum_dalsza_ref_off-label.pdf]

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja nieżytów nosa wg ARIA [15]	7
Tabela 2. Postacie kliniczne ANN wg ARIA 2008 (na podstawie [20])	8
Tabela 3. Podział polipów [16]	9
Tabela 4. Czynniki ryzyka zachorowania na ANN u dzieci [22]	9
Tabela 5. Różnicowanie między alergicznym a infekcyjnym niezytem nosa [18]	11
Tabela 6. Częstość rozpoznania ANN/NN w polskiej populacji wg ECAP (badanie prowadzono w latach 2006-2008) [26], [28]	20
Tabela 7. Częstość rozpoznania polipów nosa w polskiej populacji wg badania ECAP (badanie prowadzono w latach 2006-2008) [17]	21
Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne Nasometin® [4]	22
Tabela 9. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa	27
Tabela 10. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu polipów błony śluzowej nosa	34
Tabela 11. Biodostępność poszczególnych GKS stosowanych donosowo [46]	37
Tabela 12. Udziały w rynku poszczególnych leków z grupy kortykosteroidy donosowe (w przeliczeniu na DDD) (dane poufne udostępnione przez Zleceniodawcę)	39
Tabela 13. Wybór komparatora – substancje czynne należące do grupy GKS rozważane, jako komparatory, posiadające zbliżone do wnioskowanego wskazanie rejestracyjne w Polsce	41
Tabela 14. Wskazania do stosowania – refundowane preparaty zawierające flutykazonu propionian [47, 48, 49]	42
Tabela 15. Dawkowanie – refundowane preparaty zawierające propionianu flutykazon	42
Tabela 16. Sposób podania – refundowane preparaty zawierające propionianu flutykazon	43
Tabela 17. Status rejestracyjny – preparaty zawierające propionianu flutykazon	44
Tabela 18. Dawkowanie oraz sposób podania Tafen Nasal® [50]	45
Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) dla wskazania nieżyt nosa (sezonowy alergiczny nieżyt nosa oraz całoroczny nieżyt nosa)	49
Tabela 20. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) dla wskazania polipy nosa	49

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

10. SPIS RYSUNKÓW

Wykres 1. Diagram postępowania terapeutycznego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa – wg wytycznych ARIA 2008 [39]

Wykres 2. Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu polipów błony śluzowej nosa – wg wytycznych EPOS 2102 [40]