



PRODUKT LECZNICZY METMIN[®]
(FUROINIAN MOMETAZONU, 50 µg, AEROZOL DO NOSA,
ZAWIESINA) W LECZENIU OBJAWÓW SEZONOWEGO
ALERGICZNEGO ZAPALENIA BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA LUB
CAŁOROCZNEGO ZAPALENIA BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA U OSÓB
DOROSŁYCH I DZIECI W WIEKU 3 LAT I STARSZYCH
ORAZ W LECZENIU POLIPÓW NOSAU OSÓB DOROSŁYCH W
WIEKU 18 LAT I STARSZYCH

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, styczeń 2016

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

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. ALERGICZNE ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA	11
2.2. NIEALERGICZNE CAŁOROCZNE ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA	26
2.3. POLIPY NOSA	31
2.4. MECHANIZM DZIAŁANIA I STOSOWANIE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW DONOSOWYCH.....	40
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	42
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYCH WSKAZANIACH.....	42
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYCH WSKAZANIACH).....	43
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	47
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	48
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	48
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	49
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	52
7.1. STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH LEKÓW STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	52
7.2. SUGEROWANE CENY PRODUKTU METMIN® ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI	53
7.3. KOSZT LEKÓW STOSOWANYCH W ANALIZOWANYCH WSKAZANIACH.....	55
8. BIBLIOGRAFIA	56
9. SPIS TABEL.....	59
10. ANEKS	60
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO METMIN®	60
10.2. SZCZEGÓŁOWE DANE KOSZTOWE	63

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAAAI	ang. <i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i> ; Amerykańska Akademia ds. Alergologii, Astmy i Immunologii Klinicznej
ACAAI	ang. <i>American College of Allergy Asthma and Immunology</i> ; Amerykańskie Kolegium ds. Alergologii, Astmy i Immunologii Klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANN	Alergiczny nieżyt nosa
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARIA	ang. <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i> ; Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i jego wpływ na astmę. Akronim raportów i wytycznych dotyczących postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w alergicznym nieżycie nosa oraz astmie
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSACI	ang. <i>British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> ; Brytyjskie Towarzystwo ds. Alergii i Immunologii Klinicznej
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAACI	ang. <i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i> ; Europejska Akademia ds. Alergologii i Immunologii Klinicznej
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce. Akronim badania epidemiologicznego.
ECRHS	ang. <i>European Community Respiratory Health Survey</i> ; Akronim europejskiego badania epidemiologicznego
EPOS	ang. <i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i> ; Akronim europejskich wytycznych dotyczących postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok oraz polipów nosa
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Ig	Immunoglobulina
IL	Interleukina
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
ISAAC	ang. <i>The International Study of Asthma and Allergy in Childhood</i> ; Akronim wielośrodkowego badania epidemiologicznego dotyczącego występowania astmy i alergii u dzieci
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KCE	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
PAR	ang. <i>Permanent Allergic Rhinitis</i> ; Przewlekłe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (dawniej: całoroczne, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PNIF	ang. <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i> ; Szczytowy przepływ wdechowy przez nos
PTA	Polskie Towarzystwo Alergiczne
SAR	ang. <i>Seasonal Allergic Rhinitis</i> ; Sezonowe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa według starej klasyfikacji (obecnie: okresowe, alergiczne zapalenie)
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SUKL	ang. <i>State Institute for Drug Control</i> ; Czeski Państwowy Instytut Kontroli Leków
TNNS	ang. <i>Total Nonnasal Symptom Score</i> ; Skala nasilenia objawów pozanosowych
TNSS	ang. <i>Total Nasal Symptom Score</i> ; Skala nasilenia objawów pozanosowych
TSS	ang. <i>Total Symptom Score</i> ; Globalna skala nasilenia objawów
TLV	ang. <i>Dental and Pharmaceutical Benefits Agency</i> ; Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
WAO	ang. <i>World Allergy Organization</i> ; Światowa Organizacja ds. Alergii
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa
ZonMw	ang. <i>Netherlands Organisation for Health Research and Development</i> ; Holenderska Agencja Oceny Technologii Medycznych

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do furoinianu mometazonu (produkt leczniczy Metmin® 50 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, zawieszina) stosowanego w leczeniu:

- objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych;
- polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych[5].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia produktu leczniczego Metmin® (furoinian mometazonu) współfinansowaniem ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią: dorośli oraz dzieci w wieku ≥ 3 lat z objawami sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub z całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa; dorośli w wieku ≥ 18 lat z polipami nosa,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie furoinianu mometazonu w postaci aerozolu donosowego (produkt leczniczy Metmin®),

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanych wskazaniach), którym będzie: propionian flutykazonu oraz budesonid w postaci aerosolu donosowego, a także propionian flutykazonu w postaci kropli donosowych,

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej mierzone: zmianą nasilenia poszczególnych objawów nosowych (TNSS) i objawów pozanosisowych (TNSS), zmianą ogólnego wskaźnika objawów (TSS)

uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu - w przypadku leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa; zmianą nasilenia niedrożności nosa ocenianą subiektywnie, zmianą drożności nosa ocenianą za pomocą obiektywnych badań, zmianą wielkości polipów nosa, ryzykiem nawrotu polipów nosa, zmianą (powrotem) zmysłu powonienia - w przypadku leczenia polipów nosa, a także zmianą jakości życia, i wpływem terapii na jakość snu i aktywność w ciągu dnia - w obu wskazaniach. W ramach oceny profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii analizowano: ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, a także zmiany parametrów laboratoryjnych.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Alergiczne zapalenie błony śluzowej (ang. *allergic rhinitis*) nosa określane również jako **alergiczny nieżyt nosa** (ANN) stanowi zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział przeciwciała - immunoglobuliny klasy E (IgE) skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom. Alergiczny nieżyt nosa charakteryzuje się takimi objawami, jak: wyciek wodnistej wydzieliny, kichanie, blokada nosa, świąd błony śluzowej nosa, a czasem także upośledzenie węchu i smaku [6], [14]. Pomimo, że alergiczny nieżyt nosa manifestuje się głównie objawami ze strony nosa uważany jest obecnie za chorobę ogólnoustrojową istotnie pogarszającą jakość życia chorych, zmniejszającą ich wydajność pracy i nauki i tym samym wpływającą na pogorszenie ich sytuacji społecznej i ekonomicznej, a ponadto ANN związany jest z ryzykiem długoterminowych komplikacji, takich jak: przewlekłe zapalenie zatok lub astma [12], [13], [14]. Dotychczas obowiązujący podział alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa na sezonowy i całoroczny zastąpiono podziałem na:

- okresowy (zwany wcześniej sezonowym [ang. *seasonal allergic rhinitis*; SAR], pyłkowym): trwający ponad 4 dni w tygodniu lub powyżej 4 tygodni,
- przewlekły (zwany wcześniej całorocznym [ang. *perennial allergic rhinitis*; PAR]): trwający ≥ 4 dni w tygodniu przez co najmniej 4 kolejne tygodnie [6], [7].

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego lub całorocznego alergicznego oraz ostrego zapalenia błony śluzowej nosa, leczeniu zapobiegawczym u pacjentów z objawami sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w wywiadzie oraz w leczeniu polipów nosa. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa występuje u około 10-30% populacji ludzkiej (tj. około 500-600 milionów osób), w tym około 25% populacji Europy, co powoduje, że jest uznawane za najczęstszą chorobę alergiczną świata. Częstość zachorowań na ANN wzrasta o 50% na każdą kolejną dekadę, co daje szacowaną chorobowość na poziomie 50% w 2020 roku. Na podstawie danych z badania „Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” (ECAP) wykazano, że średnia częstość objawów alergicznego nieżytu nosa wynosi 22,5% całej populacji, z czego: 23,6% u dzieci w wieku 6-7 lat; 24,6% u młodzieży w wieku 13-14 lat oraz 21% u dorosłych [9], [12], [13], [14].

Aktualnie obowiązujące w Polsce wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa opracowane zostały przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) [14] na podstawie wytycznych międzynarodowych organizacji zajmujących się zagadnieniami chorób alergicznych, przede wszystkim w oparciu o konsensus *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) [7], [8].

Do preparatów stosowanych w farmakologicznym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa należą m.in. glikokortykosteroidy (GKS) do stosowania miejscowego (donosowo), które uważane są za najskuteczniejsze leki w terapii ANN ze względu na ich działanie na wszystkich etapach reakcji IgE-zależnej w przebiegu schorzenia i wpływ na wszystkie jego objawy, zwłaszcza blokadę nosa i zaburzenia węchu, a nawet objawy oczne. Zgodnie z wytycznymi ARIA z 2010 roku [8], w leczeniu objawów sezonowego oraz przewlekłego ANN rekomenduje się stosowanie donosowych GKS przed doustnymi, jak i donosowymi lekami przeciwhistaminowymi u dorosłych i dzieci. Wytyczne *American Academy of Otolaryngology* opublikowane w 2015 roku [6] również rekomendują stosowanie donosowych glikokortykosteroidów w leczeniu alergicznego nieżytu nosa ze względu na udokumentowaną skuteczność w odniesieniu do redukcji wszystkich objawów nosowych i pozanosowych, co wiąże się z poprawą jakości życia chorych. Dodatkowo, wytyczne te podkreślają znaczenie donosowych GKS w profilaktycznym stosowaniu u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [6].

Niealergiczne całoroczne zapalenie błony śluzowej

nosa zwane także naczynioruchowym lub idiopatycznym zapaleniem błony śluzowej nosa to przewlekła forma nieinfekcyjnego nieżytu nosa utrzymująca się przez co najmniej 9 miesięcy w ciągu każdego roku. Objawy niealergicznego całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa są identyczne z objawami obserwowanymi u pacjentów cierpiących z powodu alergicznego nieżytu nosa (wodnisty wyciek z nosa, niedrożność nosa, kichanie, spływanie wydzieliny po tylnej stronie gardła)[20], [21]. Ostatnie szacunki wykazują, że około 50 milionów Europejczyków cierpi z powodu niealergicznego nieżytu nosa, a całkowita częstotliwość występowania tego schorzenia określana jest na ponad 200 mln chorych na świecie[31]. Brak jest niestety danych dotyczących epidemiologii niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w populacji Polskiej. Celem leczenia niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest przede wszystkim ograniczenie objawów choroby oraz poprawa jakości życia pacjenta. Strategia leczenia niealergicznego nieżytu nosa opiera się między innymi na unikaniu kontaktu z czynnikami drażniącymi wywołującymi nieżyt nosa oraz zastosowaniu farmakoterapii, głównie leki antyhistaminowe (zarówno doustne jak i miejscowe), donosowe kortykosteroidy, leki sympatykomimetyczne, modyfikatory leukotrienów, leki antycholinergiczne (bromek ipratropiowy), donosowe leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, kromoglikan[24].

Polipy nosa są gładkimi, owalnymi strukturami, powstającymi z zmienionej zapalnie, obrzękniętej błony śluzowej zatok przynosowych, które wpuklają się do światła przewodów nosowych w kierunku jam ciała lub/i do światła zatok [36]. Polipy nosa są reprezentacją wielu różnych zmian patofizjologicznych i nie należy ich traktować jako odrębną jednostkę chorobową, ale jako objaw miejscowego procesu zapalnego [36]. Według *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) polipy nosa jako przewlekły stan zapalny współistnieją i są jednym z szerokiego spektrum objawów przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok [19]. Polipy wpuklające się do światła jamy nosowej ograniczają jej drożność, a przypadku dużych zmian może dochodzić do całkowitej niedrożności nosa. Objawy te, podobnie, jak w przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony

śluzowej nosa znacznie upośledzają komfort oddychania i jakość życia chorych [36], [39].

Częstość występowania polipów nosa wzrasta wraz z wiekiem; rzadko występują one u osób poniżej 20. roku życia, ponadto 2-4 razy częściej tworzą się u mężczyzn niż u kobiet [36], [40]. W zależności od badanego obszaru geograficznego, zakres częstości występowania polipów nosa waha się od 0,2 do 42% i najczęściej wynosi około 1-4%. Polipy nosa występują u około 20% pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok. Polipy nosa współwystępują także z innymi jednostkami chorobowymi; obecność polipów nosa w tzw. triadzie aspirynowej ocenia się na 36-72%, a u pacjentów z astmą nieatopową na 12,5%. W badaniach przeprowadzonych w Polsce w 2000 roku, polipy nosa występowały u 60% pacjentów z astmą i przewlekłym zapaleniem zatok. W 20-50% polipy występują w przebiegu mukowiscydozy, a w 85% w alergicznym grzybiczym zapaleniu zatok. Polipy nosa stwierdza się również w około 40% przypadków zespołu Kartegenera i zespołu Younga przebiegających z pierwotną dyskinezą rzęsek nabłonka górnych dróg oddechowych [39], [40].

Według najnowszych europejskich wytycznych *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS 2012) w leczeniu polipów nosa, w tym u pacjentów niekwalifikujących się do polipektomii, jak i w postępowaniu profilaktycznym przed- i pooperacyjnym najsilniej rekomendowane są glikokortykosteroidy do podawania miejscowego [19], [36], [39].

Interwencja wnioskowana tj. furoinian mometazonu (produkt leczniczy Metmin[®]) jest glikokortykosteroidem w postaci aerozolu do nosa, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne i przeciwalergiczne w dawkach niewywołujących działania ogólnoustrojowego. Preparat wskazany jest w leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych, jak i w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych [5].

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej i zalecenia światowych grup ekspertów, zarejestrowane wskazania, postać farmaceutyczną, a także sposób finansowania produktów ze środków publicznych w Polsce za najbardziej

odpowiednie komparatory (refundowane technologie opcjonalne) do porównania z preparatem Metmin[®] zawierającym furoinian mometazonu wybrano: propionian flutykazonu oraz budezonid w leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (ANN) oraz w leczeniu całorocznego nieżyty nosa. Z kolei, we wskazaniu: leczenie polipów nosa, odpowiednimi komparatorami do porównania z furoinianem mometazonu będzie budezonid (w aerozolu) oraz propionian flutykazonu (w postaci kropli).

Do chwili obecnej (styczeń 2016 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie współfinansowania ze środków publicznych furoinianu mometazonu stosowanego w leczeniu i zapobieganiu objawom alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz w leczeniu polipów nosa** [3].

Stosowanie i współfinansowanie ze środków publicznych donosowych glikokortykosteroidów, takich jak: furoinian mometazonu (Nasonex[®]), propionian flutykazonu (Flixonase[®]) oraz budezonid (Rhinocort[®]) w leczeniu objawowym polipów nosa u pacjentów dorosłych jest rekomendowane przez francuską agencję Haute Autorité de Santé (HAS) [52], [53], [54]. Ponadto, w leczeniu alergicznego, sezonowego lub całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci powyżej 6 lat agencja HAS rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych preparatu Rhinocort[®] zawierającego budezonid w dawce 65 µg/dawkę donosową [54].

Agencje oceny technologii medycznych: australijskie PBAC, kanadyjskie CADTH, brytyjskie NICE, szkockie SMC, walijskie AWMSG, niemieckie IQWiG, szwedzkie SBU i TLV, belgijskie KCE, czeskie SUKL, holenderskie ZonMw nie oceniały do tej pory (styczeń 2016 rok) zasadności współfinansowania ze środków publicznych preparatów donosowych zawierających furoinian mometazonu, a także propionian flutykazonu lub budezonid.

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego lub całorocznego alergicznego oraz ostrego zapalenia błony śluzowej nosa, leczeniu zapobiegawczym u pacjentów z objawami sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w wywiadzie oraz w leczeniu polipów nosa. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny cena zbytu netto refundowanego produktu Metmin® wynosi ██████████

██████████ Założono, że produkt Metmin® będzie współfinansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa, we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 3 lat, leczenie polipów nosa u osób dorosłych (w wieku powyżej 18 lat).

W przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu Metmin® (140 dawek po 50 µg mometazonu) w istniejącej grupie limitowej 196.0 ██████████

W chwili obecnej (styczeń 2016 roku) substancje czynne wybrane do grona komparatorów dla ocenianej interwencji współfinansowane są ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych, w grupie limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa[4].

Najwyższy udział w rynku sprzedaży uwzględnionych substancji (wyłącznie preparaty w postaci aerozolu do nosa oraz kropli do nosa) ma flutykazon (89,5%, z czego 80,6% to preparaty w postaci aerozolu do nosa), natomiast udział w sprzedaży budezonidu wynosi 10,5%. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta, droższą substancją czynną stosowaną w analizowanych wskazaniach jest flutykazon (średni ważony koszt 1 DDD równy odpowiednio 0,37 zł oraz 0,41 zł), przy czym preparat w postaci kropli do nosa jest tańszy dla pacjenta w porównaniu z preparatami w postaci aerozolu do nosa.

Produkt leczniczy Metmin[®] (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do furoinianu mometazonu (produkt leczniczy Metmin[®], 50 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina) wskazanego do stosowania w leczeniu:

- objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych;
- polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych[5].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Metmin[®] (furoinian mometazonu) stosowanego w analizowanych wskazaniach w ramach wykazu leków refundowanych.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Metmin[®] zawierający furoinian mometazonu, 50 µg/dawkę donosową) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanych wskazaniach),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanych wskazaniach,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*; HTA) dotyczących stosowania furoinianu mometazonu oraz komparatorów (propionianu flutykazonu, budesonidu) w analizowanych wskazaniach,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Metmin[®] (furoinian mometazonu) stosowanego w analizowanych wskazaniach.

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej tj. produktu leczniczego Metmin® (furoinian mometazonu, 50 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina) stanowią:

- chorzy cierpiący się z powodu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa w wieku 3 lat i starsi,
- osoby dorosłe z polipami nosa w wieku 18 lat i starsze.

2.1. ALERGICZNE ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA

2.1.1. DEFINICJA

Alergiczne zapalenie błony śluzowej (ang. *allergic rhinitis*) nosa określane również jako alergiczny nieżyt nosa (ANN) stanowi zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział przeciwciała - immunoglobuliny klasy E (IgE) skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom. Alergiczny nieżyt nosa jako proces zapalny charakteryzuje się takimi objawami, jak: wyciek wodnistej wydzieliny, kichanie, blokada nosa, świąd błony śluzowej nosa, a czasem także upośledzenie węchu i smaku [6], [14].

Przewlekłe zatkanie nosa i jego niedrożność stanowią prawdopodobnie najbardziej uciążliwe objawy alergicznego nieżytu nosa. Niedrożność nosa w przebiegu ANN jest wynikiem obrzęku, a nawet przerostu błony śluzowej nosa w wyniku toczącego się zapalenia, co powoduje utratę fizjologicznych funkcji nosa, takich jak nawilżanie, ogrzewanie lub oczyszczanie wdychanego powietrza z zanieczyszczeń, alergenów lub drobnoustrojów [14]. W przebiegu alergicznego nieżytu nosa często występują także objawy alergicznego zapalenia spojówek, takie jak: łzawienie, przekrwienie i świąd oczu. Do mniej typowych objawów należą spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła stanowiące przyczynę przewlekłego kaszlu i pochrząkiwania, jak i objawy ogólnoustrojowe, takie jak stany podgorączkowe, światłowstręt czy bóle głowy o umiarkowanym nasileniu [14].

Pomimo, że alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa manifestuje się głównie objawami ze strony nosa uważane jest obecnie za chorobę ogólnoustrojową istotnie pogarszającą jakość życia chorych, zmniejszającą ich wydajność w pracy i nauki i tym samym wpływającą na pogorszenie ich sytuacji społecznej i ekonomicznej. W okresie nasilenia choroby osoby dorosłe nie pojawiają się w pracy, a dzieci opuszczają zajęcia szkolne. Dodatkowo na jakość życia i relacje z otoczeniem niekorzystnie wpływają zaburzenia snu, które występują u prawie 80% pacjentów, prowadząc do uczucia nadmiernego zmęczenia w czasie dnia, uczucia poirytowania, zaburzeń koncentracji, zdolności

zapamiętywania i dalszego ograniczenia zdolności do pracy. U niektórych dzieci rozwija się zespół objawów określany jako *allergic irritability syndrome*, charakteryzujący się wzmożoną drażliwością, nerwowością, napadami gniewu, złości i osłabieniem koncentracji [12],[13],[14].

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa związane jest z ryzykiem długoterminowych komplikacji, takich jak: przewlekłe zapalenie zatok, wysiękowe zapalenie ucha środkowego oraz astma. Szacuje się, że u około 10-40% chorych na alergiczny nieżyt nosa współwystępuje astma oskrzelowa, a około 80% chorych na astmę oskrzelową cierpi równocześnie na alergiczny nieżyt nosa [13], [14]. Jednocześnie ocenia się, że jeden na trzech pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zachoruje na astmę oskrzelową w ciągu 10 lat. Nieleczony nieżyt nosa zwiększa liczbę ataków duszności, o połowę zwiększa liczbę hospitalizacji z powodu astmy i utrudnia leczenie, a także zwiększa koszty leczenia tej choroby [13].

Alergiczny nieżyt nosa często współwystępuje także z: ostrym lub przewlekłym zapaleniem spojówek, suchym kaszlem, atopowym zapaleniem skóry, polipami nosa, bezdechem sennym lub alergią pokarmową. Może także powodować: zaburzenia funkcji trąbki Eustachiusza, uszkodzenia słuchu, upośledzenie węchu, zaburzenia rozwoju mowy u małych dzieci, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki (wydłużenie twarzy), nieprawidłowy zgryz oraz oddychanie przez otwarte usta [12], [13].

2.1.2. PATOMECHANIZM

Alergiczny nieżyt nosa wiąże się z miejscową i ogólnoustrojową nadprodukcją swoistych przeciwciał IgE w odpowiedzi na kontakt z alergenem. Warunkiem koniecznym do wystąpienia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest kontakt komórek układu immunologicznego z danym alergenem w przeszłości, dzięki czemu dochodzi do wytworzenia swoistych przeciwciał - immunoglobulin klasy IgE przez limfocyty B. Najczęściej są to alergeny wziewne: sezonowe (pyłki traw i drzew) lub alergeny całoroczne (np. roztocze kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt lub pleśń). O wiele rzadziej alergiczny nieżyt nosa mogą wywoływać alergeny pokarmowe lub zawodowe (np. lateks) [7], [13].

W przebiegu procesu zapalnego zaangażowanych jest wiele typów komórek i mediatorów co odzwierciedla także złożoność odpowiedzi immunologicznej. Reakcję alergiczną rozpoczyna połączenie alergenu ze swoistymi przeciwciałami klasy IgE znajdującymi się na powierzchni m.in. komórek tucznych czyli mastocytów obecnych w błonie śluzowej nosa. Objawy wczesnej fazy reakcji alergicznej są wynikiem działania mediatorów reakcji zapalnej uwolnionych z mastocytów podczas ich kontaktu z IgE. Do zasadniczych mediatorów w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa należą: histamina, leukotrieny, prostaglandyny, tryptaza i bradykinina. W ciągu 1-3 minut pojawiają się tak zwane objawy histaminozależne czyli: świąd, kichanie, wyciek surowiczej wydzieliny. Po 10–15 minutach pojawia się

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



obrzęk błony śluzowej nosa zależny od działania leukotrienów i prostaglandyn. Czas trwania tej fazy zwykle wynosi 30 minut. W późnej fazie reakcji alergicznej, po upływie 6-12 godzin od kontaktu z alergenem, w błonie śluzowej nosa gromadzą się komórki zapalne m.in. granulocyty kwasochłonne, a uwalniane z mastocytów cytokiny m.in. interleukina-4 (IL-4) lub interleukina-3 (IL-3) nasilają procesy zapalne poprzez aktywację eozynofików i bazofików, które migrują do zmienionych tkanek. W powstawaniu nacieków zapalnych ważną rolę odgrywają m.in. leukotrieny cysteinylowe, odznaczające się m.in. zdolnością wywoływania silnej blokady nosa. Utrzymywanie się stanu zapalnego sprzyja dalszemu pobudzeniu chemotaksji oraz rekrutacji, aktywacji, różnicowaniu i wydłużeniu przeżycia komórek zapalnych. Późna faza reakcji alergicznej uzależniona jest w głównej mierze od eozynofilowego zapalenia błony śluzowej nosa, przy czym dominującym objawem jest jego niedrożność (obrzęk) i nadwrażliwość [13], [14].

2.1.3. KLASYFIKACJA

Projekt ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) realizowany w ramach współpracy z licznymi towarzystwami i organizacjami alergologicznymi pod patronatem Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) wprowadził w 2001 roku nową, obowiązującą aktualnie klasyfikację alergicznego nieżyty nosa, biorącą pod uwagę kryterium częstości występowania objawów [7], [14]. Dotychczas obowiązujący podział alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa na sezonowy i całoroczny zastąpiono podziałem na:

- okresowy (zwany wcześniej sezonowym [ang. *seasonal allergic rhinitis; SAR*], pyłkowym): trwający ponad 4 dni w tygodniu lub powyżej 4 tygodni,
- przewlekły (zwany wcześniej całorocznym [ang. *perennial allergic rhinitis; PAR*]): trwający ≥ 4 dni w tygodniu przez co najmniej 4 kolejne tygodnie [6], [7], [14].

Należy zaznaczyć, że określenia: *sezonowy* i *okresowy* oraz *całoroczny* i *przewlekły* nie są synonimami. Niemniej, w wielu badaniach naukowych, jak i w rewizji wytycznych ARIA z 2010 roku [8] nadal często stosuje się tradycyjny podział alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa na: sezonowy (związany m.in. z nadwrażliwością na alergeny pyłków roślin występujące sezonowo) i całoroczny (związany m.in. z nadwrażliwością na alergeny roztoczy kurzu domowego stale utrzymujące się w środowisku domu chorego). Zmiana terminologii wynika z braku ścisłej korelacji pomiędzy czasem występowania lub nasilenia objawów, a czasem trwania ekspozycji na alergen [6], [14]. Czas i długość trwania sezonu pylenia roślin zależy od położenia geograficznego oraz warunków klimatycznych; w przypadku gdy sezon pylenia trwa cały rok, tak jak w klimacie tropikalnym, u chorego trudno byłoby rozróżnić objawy alergiczne wywołane ekspozycją na alergeny pyłków roślin od objawów powodowanych ekspozycją na alergeny utrzymujące się cały rok w strefie umiarkowanej (roztocze). Z kolei, pleśń

uważana jest zarówno za alergen sezonowy, jak i całoroczny. Zaobserwowano także, że u wielu pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa dochodzi do zaostrzenia objawów alergicznych w sezonie pylenia roślin, a ponadto wielu chorych wykazuje wielouczuleniowość, tak więc kliniczne implikacje sezonowości i całoroczności objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa nie są do końca wyjaśnione [6].

Klasyfikacja alergicznego nieżytu nosa w zależności od obecności określonych objawów, takich jak: zaburzenia snu, utrudnione wykonywanie czynności codziennych, rekreacyjnych i sportu, trudności w pracy lub nauce i uciążliwe objawy, obejmuje:

- łagodny alergiczny nieżyt nosa - w przypadku braku powyższych objawów upośledzających jakość życia chorych,
- umiarkowany lub ciężki alergiczny nieżyt nosa - w przypadku obecności co najmniej jednego z powyższych objawów [6], [7], [14].

2.1.4. CZYNNIKI RYZYKA

Ja wspomniano wcześniej warunkiem koniecznym do wystąpienia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest kontakt układu immunologicznego z określonym alergenem w przeszłości. Oprócz wziewnych alergenów sezonowych czy całorocznych, do czynników mogących indukować reakcję alergiczną błony śluzowej nosa należą również zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego: dym tytoniowy, dwutlenek siarki, dwutlenek azotu, spaliny, pyły, a także leki, m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne [7], [13].

Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na alergiczny nieżyt nosa zalicza się także:

- czynniki genetyczne:
 - dodatni wywiad rodziców w kierunku atopii,
 - płeć męską,
 - niską masę urodzeniową niemowlęcia,
 - stale podwyższone stężenie IgE (> 100 jμg/ml przed 6. rokiem życia),
 - obecność alleli genowych warunkujących odpowiedź immunologiczną,
- czynniki środowiskowe:
 - zwiększona ekspozycja na alergeny środowiskowe (związane z urbanizacją),
 - wczesne wprowadzenie do diety niemowląt pokarmów stałych lub mieszanych,
 - narażenie na aeroalergeny (alergeny wziewne) w okresie niemowlęcym,
 - poród wiosną lub jesienią,
 - zakażenia niektórymi wirusami w wieku 0–3 lat,
 - narażenie na zanieczyszczenia środowiskowe, szczególnie na bierne palenie tytoniu przez matkę (>20 papierosów dziennie) [12].

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



Do czynników ryzyka wystąpienia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa można zaliczyć także: stres, otyłość (może także zwiększać nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa), wczesne i/lub nadmierne stosowanie antybiotyków oraz wyjąłowanie flory fizjologicznej organizmu [7]. Do innych czynników ryzyka odpowiedzialnych za rozwój alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa należą m. in: stały pobyt w środowisku wielkomiejskim, wysoki status socjoekonomiczny, brak rodzeństwa lub późne pójście do przedszkola. Czynniki te związane są z tzw. teorią „higieniczną” powstawania omawianego schorzenia. Uważa się, że nadmiernie wysoki poziom higieny ogranicza ekspozycję dzieci w wieku poniżej 6 lat na występujące w środowisku wirusy i bakterie, niekoniecznie zakaźne i może wtórnie promować nieprawidłową odpowiedź immunologiczną na czynniki środowiskowe o potencjalnie alergizującym charakterze [14].

2.1.5. EPIDEMIOLOGIA

Epidemiologia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa na świecie

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa występuje u około 10-30% populacji ludzkiej (tj. około 500-600 milionów osób), w tym około 25% populacji Europy, co powoduje, że jest uznawane za najczęstszą chorobę alergiczną świata. Obecnie, alergiczny nieżyt nosa jest odpowiednio: najczęstszą oraz piątą z kolei najczęstszą chorobą o charakterze przewlekłym u dzieci oraz osób dorosłych w USA. Obserwowany od początku XX wieku do chwili obecnej intensywny wzrost zachorowalności na alergiczny nieżyt nosa wydaje się być związany ze wzrostem zanieczyszczenia środowiska, ale także ze zmianami stylu życia, zwiększonym narażeniem na alergeny, czynniki zawodowe, zmianą diety oraz zwiększonym narażeniem na stres. Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach i obserwuje się tendencję do stałego zwiększania się jej zachorowalności. Częstość zachorowań na alergiczny nieżyt nosa wzrasta o 50% na każdą kolejną dekadę, co daje szacowaną chorobowość na poziomie 50% w 2020 roku. Wśród osób zgłaszających się do lekarzy rodzinnych z powodu nieżytu nosa w 30–60% przypadkach to osoby z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, niemniej jednak nadal pozostaje ono schorzeniem zbyt rzadko rozpoznawanym i niedoleczonym, jak większość chorób alergicznych [6], [12], [13], [14].

W czasie ostatnich 10 lat opublikowano wyniki dwóch dużych badań epidemiologicznych o światowym zasięgu: *International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC)* oraz *European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)* mających na celu ocenę częstości występowania chorób alergicznych, w tym także alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Z danych uzyskanych w badaniu o akronimie ISAAC oceniającym występowanie chorób alergicznych w 56 krajach różnych regionów świata u 768 591 dzieci w wieku 13-14 lat, występowanie alergicznych nieżytów nosa wśród młodzieży oszacowano na od 1,4% do 39,7% (średnio - 7,5%). Wykazano ponadto znaczne

zróźnicowanie częstości występowania alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa pomiędzy państwami na świecie, począwszy od najwyższego w Nigerii i Portugalii do najniższych wskaźników notowanych w Iranie i Albanii. Po zakończeniu pierwszej fazy badania ISAAC procedurę badania powtórzono po 5 latach, w której uwzględniono 193 404 dzieci w wieku 6-7 lat oraz 304 679 dzieci w wieku 13-14 lat. Wyniki wskazały na wzrost częstości występowania objawów alergicznych w szeregu ośrodków [9], [11]. W USA, 8-letnie obserwacje zakończone w roku 2002 wykazały, że częstość występowania alergicznego nieżytu nosa u 2 422 dzieci w wieku 13-14 lat wzrosła w tym czasie od 13% do 19% [6].

W badaniu o akronimie ECRHS I uwzględniono 15 krajów, przede wszystkim europejskich, w których ankietowano 16 786 osób dorosłych w wieku od 20 do 44 lat. Pomimo, że badanie to dotyczyło głównie epidemiologii astmy i alergii, pozwoliło jednak na oszacowanie średniej częstości występowania alergicznego nieżytu nosa średnio na 20,9%, w tym całorocznego alergicznego nieżytu nosa na 4,1%. U 6% badanych osób astma oskrzelowa współwystępowała tylko z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, u 9% - tylko z całorocznym ANN, natomiast u 18% badanych - zarówno z sezonowym, jak i całorocznym alergicznym nieżytem nosa. Z kolei, badanie ECRHS II, stanowiące rozszerzoną wersję poprzedniej fazy przeprowadzono w 38 ośrodkach w 18 państwach i obejmowało ono populację ponad 380 000 respondentów. Badania te potwierdziły, że zarówno alergiczne, jak i niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa stosunkowo często współistnieje z astmą oskrzelową [9], [11].

W oparciu o badania ISAAC oraz ECRHS oszacowano, że alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa występuje u około 500 milionów ludzi na świecie, w tym u ponad: 100 milionów osób w Europie i Północnej Ameryce, 150 milionów w Azji Pacyficznej, 100 milionów w Indiach, Pakistanie i okolicznych państwach, 75 milionów w Środkowej i Południowej Ameryce, 30 milionów w Afryce oraz 50 milionów w innych obszarach świata [7].

Zachorowalność na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa jest większa w krajach rozwiniętych, w obrębie aglomeracji miejsko-przemysłowych w porównaniu do obszarów wiejskich. Jak większość chorób alergicznych, ANN może wystąpić w każdym wieku, jednak częstość występowania jest zdecydowanie najmniejsza u dzieci poniżej 5. roku życia, potem gwałtownie wzrasta w okresie dojrzewania i jest bardzo częstym schorzeniem u osób pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. U 80% chorych objawy pojawiają się przed 20. rokiem życia. Ocenia się, że u dzieci choroba częściej dotyczy chłopców, natomiast u dorosłych występuje z jednakową częstością u obu płci [13].

Epidemiologia alergicznego nieżytu nosa w Polsce

Jedne z pierwszych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce w połowie lat 90. wykazały, że częstość występowania chorób alergicznych w Polsce wynosi 12-13% i ulega stałemu

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



zwiększeniu [11]. Ponadto, na terenie Polski odsetek chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego przewyższa alergię na pyłki roślin [13].

Częstość występowania chorób alergicznych, w tym także alergicznych nieżytów nosa w populacji polskiej oceniano szczegółowo w badaniu „Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” (ECAP) stanowiącym kontynuację międzynarodowych badań ECRHS II oraz ISAAC, którego pierwsze wyniki zostały opublikowane w 2009 roku [9]. Projekt ten zakładał zbadanie populacji osób dorosłych w wieku 20-44 lata (zgodnie ze standardem ECRHS) oraz populacji dzieci w wieku 6-7 lat i 13-14 lat (zgodnie z ISAAC) zamieszkujących 8 spośród największych aglomeracji miejskich i jeden obszar wiejski.

Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone zostało w latach 2006-2008 w 9 regionach kraju, wśród 22 703 osób podzielonych na trzy grupy wiekowe, z których prawie 25% osób poddanych zostało szczegółowym badaniom lekarskim. Spośród 20 454 zebranych ankiet ostateczną weryfikację jakości przeszło 18 617. W części zasadniczej badania uwzględniono 4510 (24,2% ogółu badanych) dzieci w wieku 6-7 lat, 4721 (25,4%) dzieci w wieku 13-14 oraz 9386 (50,4%) osób dorosłych w wieku 20-44 lat [9], [10].

Tabela 1. Występowanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa według badania ankietowego ECAP [9], [10].

Grupa wiekowa	Ogółem	Obszar miejski	Obszar wiejski
6-7 lat	23,6%	24,3%	3,7%
13-14 lat	24,6%	25,5%	20%
20-44 lat	21%	22,0%	2,8%

Na podstawie dostępnych danych wykazano, że średnia częstość objawów alergicznego nieżytu nosa wynosi 22,5% całej populacji, z czego: 23,6% u dzieci w wieku 6-7 lat; 24,6% u młodzieży w wieku 13-14 lat oraz 21% u dorosłych. Częściej chorują mieszkańcy miast niż wsi (30% vs 16%) i pacjenci płci męskiej (24% vs 21,2%). Według danych ankietowych z programu występowanie alergicznych nieżytów nosa u dorosłych w wieku 20-44 lat wynosi 22,0% na obszarach miejskich oraz 2,8% na obszarach wiejskich. W przypadku dzieci w wieku 6-7 lat, alergiczny nieżyt nosa występował u 24,3% oraz 3,7% dzieci mieszkających, odpowiednio na terenach miejskich oraz wiejskich. U dzieci w wieku 13-14 lat alergiczny nieżyt nosa raportowano w przypadku 25,5% dzieci z miasta oraz 20% dzieci mieszkających na obszarze wiejskim. Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa zostało potwierdzone przez lekarza w 28,9% przypadków, a objawy alergiczne o charakterze sezonowym zdiagnozowano u 15,55% pacjentów, natomiast całoroczne - u 15,2% chorych [9], [10], [11].

Dodatkowo, wyniki badania przeprowadzonego w grupie 404 dzieci w wieku szkolnym mieszkających w środowisku miejskim i wiejskim w centralnej Polsce, wykazały istotnie wyższą częstość alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci zamieszkujących w dużym mieście w porównaniu z dziećmi ze

środowiska wiejskiego (38,81% vs 10,84%). Ponadto, czterokrotnie wyższy odsetek dzieci z alergią zamieszkujących aglomerację miejską w porównaniu z dziećmi alergicznymi ze środowiska wiejskiego okazał się uczulony na co najmniej 5 alergenów, natomiast istotnie wyższy odsetek dzieci alergicznych mieszkających na wsi wykazywał alergię monowalentną lub uczulenie na nie więcej niż 2-4 alergenów. Inne badanie, w kontekście analizy ISSAC, przeprowadzono w latach 1994-1995 oraz 2001-2002 w grupie dzieci w wieku 6-7 lat oraz 13-14 lat zamieszkałych w Poznaniu i Krakowie. Porównanie wyników pierwszej i drugiej fazy badania wskazało, że w czasie 7 lat częstość występowania objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz alergicznego nieżytu nosa i spojówek istotnie wzrosła w obu grupach wiekowych i wyniosła w grupie młodszej: w Krakowie - 33,6%, w Poznaniu - 31,3%, natomiast w grupie starszej: w Krakowie - 41,4%, w Poznaniu - 39,6% [10], [11].

Wyniki ww. badań epidemiologicznych lokują Polskę w grupie krajów o najwyższym stopniu występowania alergii górnych dróg oddechowych [9], [14]. Brak jest jednak aktualnych i dokładnych danych dotyczących zapadalności na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa w populacji polskiej.

2.1.6. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

Ze względu na fakt, że nieżyt nosa może być spowodowany przez różnorodne czynniki alergiczne i niealergiczne, a objawy kliniczne nieżytu mogą się pojawiać w przebiegu różnych schorzeń górnych dróg oddechowych, istotnym elementem w postępowaniu diagnostycznym jest diagnostyka różnicowa. Należy pamiętać, że nie zawsze objawy nieżytu nosa są przejawem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, dzieje się tak jedynie u 2/3 dzieci oraz 1/3 pacjentów dorosłych [13].

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa należy różnicować z nieżytem nosa:

- *infekcyjnym* (o etiologii: wirusowej, bakteryjnej lub grzybiczej, określanym także jako zapalenie błony śluzowej nosa i zatok),
- *polekowym* (wtórny obrzęk i niekiedy nieodwracalny przerost błony śluzowej nosa w wyniku nadużywania leków obkurczających naczynia błony śluzowej nosa lub stosowanie innych leków, takich jak: aspiryna i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy angiotensyny, β -blokery stosowane w postaci kropli do oczu lub doustnie, antagoniści receptora α -adrenergicznego, rezerpina, metyldopa, doustne leki antykoncepcyjne),
- *hormonalnym* (związanym ze zmianami hormonalnymi w czasie cyklu miesięczkowego, pokwitania, ciąży),
- *atroficznym* (postępujący zanik błony śluzowej i kostnego rusztowania nosa z poszerzeniem przewodów nosowych),
- *niealergicznym nieżytem nosa z eozynofilią, nieżytem nosa wywołanym czynnikami mechanicznymi* (np. anomalie dotyczące przegrody nosowej, hipertrofia migdałków, obecność ciała obcego w jamie nosowej itp.) lub *idiopatycznym nieżytem nosa* nazywanym dawniej naczynioruchowym lub autonomicznym [7], [8].

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



W praktyce klinicznej najczęściej konieczne jest rozróżnienie pomiędzy alergicznym, a infekcyjnym nieżytem nosa, ponieważ chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zgłaszają często uczucie podrażnienia gardła lub kaszel, co może być interpretowane jako przejaw infekcji [14].

Rozpoznanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa można postawić na podstawie zgodności typowych objawów stwierdzonych w wywiadzie i badaniu przedmiotowym z wynikami badań dodatkowych potwierdzających występowanie alergii. Kluczowe znaczenie we właściwym rozpoznaniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ma wywiad z pacjentem. 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 ekspozycji na alergen w środowisku domowym, 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, ekspozycję na potencjalne alergeny związane ze środowiskiem domowym, pracą, czasem wolnym i znaczenie unikania narażenia na te alergeny dla poprawy samopoczucia, obecność chorób o podłożu alergicznym (alergii pokarmowej, wyprysku atopowego, astmy oskrzelowej) lub innych schorzeń (np. przewlekłego zapalenia zatok, uszu, gardła) oraz wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych. Im więcej pozytywnych odpowiedzi na powyższe pytania, tym wyższe ryzyko wystąpienia alergii [7], [8].

W badaniu przedmiotowym do obserwowanych objawów mogących wskazywać na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa należą: przeczasy (powierzchniowe, linijne ubytki w skórze uprzednio niezmięionej) oraz zaczerwienienie nosa w wyniku ciągłego wycierania, pocieranie dłońmi ku górze koniuszka nosa lub poprzeczna bruzda na jego grzbiecie; zaczerwienienie powiek, nastrzyknięcie spojówek oczu, poziome linie na dolnej powiece (tzw. fałdy Denniego i Morgana) i podkrążone oczy (tzw. „cienie alergiczne”); wtórne objawy wynikające z utrudnienia oddychania przez nos: oddychanie przez otwarte usta, przerost błony śluzowej dziąseł, wydłużenie twarzy, nieprawidłowo wyrżnięte zęby [13], [14].

W diagnostyce alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wykorzystuje się dodatkowo:

- badania laryngologiczne takie jak: rynoskopia (wziernikowanie) przednia i endoskopia jam nosa, które uwidaczniają typową dla alergii obrzękniętą, blado-sinawą błonę śluzową, wodnistą wydzielinę lub rzadko polipy nosa (nie są to jednak cechy swoiste wyłącznie dla alergicznego nieżyty nosa),
- alergenowe testy skórne, będące podstawowym badaniem przesiewowym w diagnostyce chorób alergicznych,

- test prowokacji donosowej polegający na donosowym podaniu znanej dawki alergenu i subiektywnej ocenie pojawiających się objawów przez pacjenta i lekarza lub ocenie obiektywnej za pomocą rynomanometrii,
- inne badania pomocnicze, np. badania drożności nosa, takie jak: szczytowy przepływ wdechowy przez nos (ang. *Peak Nasal Inspiratory Flow*, PNIF), rynomanometria, rynometria akustyczna nosa lub badania obrazowe wykorzystywane w ocenie towarzyszącego zapalenia zatok [13], [14].

Subiektywnej oceny dolegliwości związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa dokonuje się najczęściej z wykorzystaniem 10-punktowej skali wizualno-analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS), na której pacjent zaznacza nasilenie dolegliwości (0 punktów – nieznaczne, 10 punktów – maksymalne nasilenie i uciążliwość objawów)[7], [14].

2.1.7. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE - WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practiceguidelines*)

Celem leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i rozwojowi chorób współistniejących, w tym także astmy oskrzelowej. Optymalne leczenie powinno uwzględniać: aktualną klasyfikację alergicznego nieżytu nosa, nasilenie objawów, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowanych leków (zwłaszcza w przypadku dzieci), a także preferencje pacjenta, prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń lekarskich, koszt terapii oraz współwystępowanie innych schorzeń. Bardzo istotną rolę w strategii postępowania w leczeniu alergicznego nieżytu nosa ma odpowiednia edukacja pacjenta i rodziny [7], [14].

Aktualnie obowiązujące w Polsce wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa opracowane zostały na podstawie wytycznych międzynarodowych organizacji zajmujących się zagadnieniami chorób alergicznych, przede wszystkim *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) [7], [8], ale także: *World Allergy Organization* (WAO), *The International Primary Care Respiratory Group* (IPCRG), *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI), *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) oraz *American College of Allergy Asthma and Immunology* (ACAAI), jak również w oparciu o wybrane stanowiska Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) oraz Krajowego Konsultanta w dziedzinie Medycyny Rodzinnej [14]. Są one zbieżne z ogólnymi wytycznymi (ang. *practical guidelines*) dotyczącymi postępowania terapeutycznego u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przedstawionymi w niniejszym rozdziale.

Najważniejsze wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa opracowane zostały w ramach projektu *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) i opublikowane po raz pierwszy w 2001 roku, a następnie modyfikowane w 2008 i

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



2010 roku. Wytyczne ARIA stanowią konsensus ekspertów kilkudziesięciu organizacji zajmujących się zagadnieniami chorób alergicznych [7], [8].

Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa opracowany przez *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) w 2008 roku i aktualnie obowiązujący, obejmuje: postępowanie nefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne, immunoterapię swoistą będącą jedyną możliwością leczenia przyczynowego oraz zabieg chirurgiczny jako leczenie uzupełniające [7].

Postępowanie nefarmakologiczne obejmuje metody prewencji wtórnej czyli unikanie ekspozycji na alergeny (zwłaszcza alergeny: zawodowe, zwierząt i pleśni). Ponadto można zalecać chorym płukanie błony śluzowej nosa roztworem soli fizjologicznej w celu zmniejszenia objawów oraz mechanicznego usuwania alergenu z błony śluzowej nosa. [7], [14].

Do preparatów stosowanych w farmakologicznym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa należą:

- *glikokortykosteroidy* (np. mometazon, beklometazon, budezonid, flutykazon do stosowania miejscowego, donosowo):
 - donosowe GKS uważane są za najskuteczniejsze leki w terapii alergicznego nieżyty nosa,
 - zmniejszają objawy skuteczniej niż leki przeciwhistaminowe i leki przeciwleukotrienowe,
 - działają na wszystkie stadia reakcji IgE-zależnej w przebiegu schorzenia i wpływają na wszystkie jego objawy (także ze strony oczu), zwłaszcza blokadę nosa i zaburzenia węchu,
 - w razie wyjątkowo nasilonych objawów i braku reakcji na inne leki stosowane w alergicznym nieżycie nosa dopuszcza się zastosowanie glikokortykosteroidów doustnych wyłącznie u dorosłych;
- *leki przeciwhistaminowe*: (np. cetyryzyna, loratadyna, feksofenadyna do stosowania doustnego; antazolina, azelastyna do podawania miejscowego):
 - inhibitory receptora typu H1 podawane miejscowo lub doustnie są stosowane we wszystkich chorobach alergicznych,
 - największą skuteczność wykazują u chorych z dominującymi objawami histaminozależnymi, takimi jak: wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa i kichanie oraz z towarzyszącymi objawami ze strony oczu,
 - słabiej działają na blokadę nosa, nieswoistą nadreaktywność błony śluzowej oraz zaburzenia węchu,
 - leki przeciwhistaminowe najnowszej generacji (dezloratadyna, rupatadyna, lewocetyryzyna) wykazują także szereg działań pozareceptorowych;

- *leki przeciwleukotrienowe* (np. montelukast, zafirlukast do stosowania doustnego):
 - blokują działanie leukotrienów cysteinylowych będących mediatorami stanu zapalnego na komórki docelowe mięśni gładkich oskrzeli i śluzowe w oskrzelach,
 - jeden z najczęściej stosowanych leków – montelukast uważa się za mniej skuteczny niż glikokortykosteroidy donosowe i na równi skuteczny z inhibitorami receptora H1 w leczeniu okresowego nieżyty nosa;
- *stabilizatory błon mastocytów i bazofilów* (np. kromoglikan sodowy, nedokromil, do stosowania miejscowego):
 - stosowanie kromonów w terapii alergicznego nieżyty nosa zaleca się w ostatniej kolejności po donosowych glikokortykosteroidów oraz inhibitorach receptora H1 (zarówno donosowych, jak i doustnych), ponieważ są od nich mniej skuteczne,
 - w praktyce kromony stosuje się w razie przeciwwskazań lub działań niepożądanych innych leków stosowanych w terapii alergicznego nieżyty nosa,
 - ich zaletą jest dobry profil bezpieczeństwa;
- *leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa* (np. efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna do stosowania doustnego; tetrazyolina, nafazolina, ksylometazolina do stosowania miejscowego):
 - preparaty o działaniu sympatykomimetycznym wykazują działania przeciwzapalne i zalecane są wyłącznie do stosowania doraźnego w razie silnej blokady nosa,
 - preparaty donosowe z tej grupy wydają się skuteczniejsze od doustnych, działają szybko (<10 minut), ale mogą wywoływać tachyfilaksję (zjawisko występowania dość szybkiej utraty wrażliwości na lek w przypadku jego częstego - bez odpowiednich przerw – podawania) i wtórny nieżyt polekowy w wyniku degeneracyjnego wpływu na komórki nabłonka nosa;
- *leki antycholinergiczne*:
 - bromek ipratropium stosuje się w celu opanowania wodnistego wycieku z nosa w przebiegu alergicznego nieżyty nosa,
 - nie wpływa on na zmniejszenie nasilenia kichania ani blokadę nosa [7], [8], [14].

Zaletą miejscowego, donosowego podawania leków jest uzyskanie wysokiego stężenia substancji farmakologicznie czynnej w miejscu toczącego się zapalenia alergicznego i uniknięcie lub zredukowanie efektów ich działania ogólnoustrojowego. W przypadku niektórych preparatów np. kromonów, jest to jedyna możliwa droga podania ze względu na złe wchłanianie po podaniu doustnym. Ponadto, rozpoczęcie działania następuje szybciej po podaniu miejscowym niż doustnym, jak np. w przypadku leków obkurczających naczynia krwionośne w błonie śluzowej nosa. Niemniej, w przypadku chorych z ANN i współistniejącym zapaleniem spojówek lub astmą, zachodzi konieczność podawania leków różnymi drogami, jakkolwiek wykazano skuteczność donosowych GKS w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia spojówek [7].

W poniższej tabeli podsumowano najważniejsze zalecenia ARIA dotyczące farmakoterapii alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



Tabela 2. Podsumowanie najważniejszych wytycznych ARIA odnośnie leczenia alergicznego nieżytu nosa [7], [8].

- glikokortykosteroidy podawane donosowo są rekomendowane w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych oraz dzieci; stanowią one najbardziej skuteczne preparaty w leczeniu tego schorzenia i cechują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa
- krótkotrwała terapia doustnymi glikokortykosteroidami jest rekomendowana w przypadku pacjentów z umiarkowanie lub bardzo nasilonymi objawami nosowymi lub/i ocznymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez dotychczasowe leczenie
- glikokortykosteroidy podawane domięśniowo oraz długoterminowe stosowanie glikokortykosteroidów doustnych nie jest rekomendowane ze względu na ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych
- leki przeciwhistaminowe drugiej generacji podawane doustnie i donosowo są rekomendowane w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek u dorosłych oraz dzieci
- donosowe leki przeciwhistaminowe są rekomendowane do stosowania u pacjentów dorosłych oraz dzieci z okresowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W przypadku dorosłych i dzieci z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa sugeruje się nie podawanie donosowych leków przeciwhistaminowych ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i profil bezpieczeństwa takiego postępowania
- sugeruje się stosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych nowej generacji ponad preparatami podawanymi donosowo w przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci z okresowym, a także przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa
- leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji nie są rekomendowane ze względu na profil bezpieczeństwa, przy dostępności leków drugiej generacji, które nie wykazują działania sedatywnego oraz interakcji z cytochromem P-450
- miejscowe stosowanie kromonów jest rekomendowane w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, ale charakteryzują się one umiarkowaną skutecznością
- doustne leki przeciwleukotrienowe (montelukast) są rekomendowane do stosowania u pacjentów dorosłych oraz dzieci z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz u dzieci w wieku przedszkolnym z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W przypadku pacjentów dorosłych z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwleukotrienowych
- doustne leki przeciwleukotrienowe (montelukast) są rekomendowane do stosowania u pacjentów dorosłych oraz dzieci z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz u dzieci w wieku przedszkolnym z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W przypadku pacjentów dorosłych z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwleukotrienowych
- leki sympatykomimetyczne podawane donosowo mogą być stosowane przez krótki okres czasu w przypadku występowania niedrożności nosa
- leki sympatykomimetyczne podawane doustnie (także w skojarzeniu z lekami antyhistaminowymi) mogą być stosowane w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, należy jednak pamiętać o częstych działaniach niepożądanych związanych z ich stosowaniem
- bromek ipratropium jest rekomendowany do stosowania w celu zmniejszenia nasilenia wodnistej wydzieliny z nosa w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa

Dodatkowo, w rewizji wytycznych ARIA z 2010 roku [8] podkreślono, że:

- u pacjentów z sezonowym oraz przewlekłym alergicznym nieżytem nosa sugeruje się stosowanie donosowych glikokortykosteroidów przed doustnymi, jak i donosowymi lekami przeciwhistaminowymi u dorosłych i dzieci ze względu na większą skuteczność w zakresie redukcji objawów.

Wytyczne *American Academy of Otolaryngology (Head and Neck Surgery Foundation)* opublikowane w 2015 roku [6] również silnie rekomendują stosowanie donosowych glikokortykosteroidów w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ze względu na udokumentowaną skuteczność kliniczną w odniesieniu do redukcji objawów niedrożności nosa, jak i innych objawów ANN, a co za tym idzie - poprawę jakości życia chorych (poziom rekomendacji – A, w oparciu o wyniki wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych). Jak zaznaczono, efekty kliniczne wynikające ze stosowania donosowych GKS przewyższają ryzyko potencjalnych działań niepożądanych. Dodatkowo, wytyczne te podkreślają znaczenie donosowych glikokortykosteroidów w profilaktycznym stosowaniu u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa. Leczenie zapobiegawcze powinno być rozpoczęte co najmniej 10–14 dni przed przewidywaną ekspozycją na uczulający alergen i kontynuowane przez cały okres ekspozycji [6].

Podsumowując, w przypadku okresowego nieżytu nosa o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, a także alergicznego nieżytu nosa o charakterze przewlekłym i łagodnym nasileniu preferowanymi preparatami są donosowe glikokortykosteroidy. Stosuje się także inhibitory receptora histaminowego H1, ogólnie (zalecane leki drugiej generacji) lub donosowo. Dobór leku zależy od dominujących objawów (objawy histaminozależne, takie jak wodnisty wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa czy nasilona blokada nosa) oraz preferencji pacjenta. Kromony i leki przeciwleukotrienowe pozostają lekami drugiego rzutu. W okresowym alergicznym nieżycie nosa o nasileniu łagodnym zaleca się stosowanie inhibitorów receptora histaminowego H1, przede wszystkim doustnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji lecz też donosowych leków przeciwhistaminowych. Lekami drugiego rzutu są leki przeciwleukotrienowe (w razie towarzyszącej astmy) oraz kromony (głównie w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych innych leków). Efekty zastosowanego leczenia należy ocenić po upływie 2-4 tygodni. W przypadku stwierdzenia poprawy w zakresie zmniejszenia objawów zaleca się utrzymanie terapii przez miesiąc, natomiast brak poprawy stanowi wskazanie do zwiększenia intensywności leczenia [7], [8], [14].

W leczeniu przewlekłego nieżytu nosa o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, w pierwszej kolejności zaleca się glikokortykosteroid donosowy, a następnie – doustne leki przeciwhistaminowe II generacji. Miejscowe lub doustne leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane jako uzupełnienie terapii, niemniej nie ma dowodów, które wskazują, że taka kombinacja jest skuteczniejsza od zastosowania samych GKS donosowych. Leki przeciwleukotrienowe stosuje się w razie współistniejącej astmy. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się po upływie 2-4 tygodni. W przypadku poprawy utrzymuje się leczenie przez co najmniej miesiąc lub/i zmniejsza intensywność leczenia, natomiast w razie braku poprawy można zwiększyć dawkę donosowego glikokortykosteroidu lub dołączyć drugi lek (np. inhibitor H1 jeśli uprzednio zastosowano donosowy glikokortykosteroid lub donosowy glikokortykosteroid - jeśli chory otrzymywał lek przeciwhistaminowy). Brak dalszej poprawy jest

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



wskazaniem do ponownej oceny chorego i rozważenia przyczyn niepowodzenia leczenia, m.in. oceny stosowania się pacjenta do zaleceń dotyczących częstości stosowania i dawki leku lub oceny techniki stosowania leków donosowych. Należy także rozważyć nieprawidłową diagnozę lub inne nakładające się na alergiczny nieżyt nosa dodatkowe przyczyny objawów klinicznych. Można również doraźnie dołączyć lek obkurczający naczynia błony śluzowej nosa w celu jego udrożnienia nosa lub ipratropium – w przypadku występowania wodnistej wydzieliny. W bardzo ciężkich przypadkach stosuje się krótki cykl doustnych glikokortykosteroidów. Leczenie chirurgiczne ma charakter terapii wspomagającej i polega na usunięciu zmian wtórnych powstałych w nosie i zatokach przynosowych w przebiegu przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (polipektomia, mukotomia)[7], [8], [14].

Skuteczność terapii farmakologicznej zależy: od stopnia nasilenia objawów, odpowiedniego doboru leków, prawidłowego i długotrwałego ich stosowania w odpowiednich dawkach, jak również odpowiednio wczesnego rozpoczęcia terapii tj. przed okresem narażenia na alergeny sezonowe [14].

Swoista immunoterapia polega na podawaniu stopniowo wzrastających dawek alergenu (w postaci standaryzowanej szczepionki podawanej podskórnie lub podjęzykowo o określonej aktywności biologicznej i immunogennej), co wywołuje u pacjenta rozwój tolerancji immunologicznej prowadzącej do złagodzenia objawów klinicznych alergii o podłożu IgE-zależnym. Swoista immunoterapia może zmieniać naturalny przebieg choroby poprzez modulację funkcji limfocytów T, a także zapobiega rozwojowi nowych uczuleń i astmy oskrzelowej. Skuteczność SIT potwierdzono w przypadku alergenów pyłków traw, drzew i chwastów, roztoczy kurzu domowego, zarodników grzybów pleśniowych (*Alternaria* i *Cladosporium*). Poza alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wskazania do swoistej immunoterapii obejmują także: alergiczne zapalenie spojówek lub astma u pacjentów, u których potwierdzono IgE-zależną etiologię schorzenia oraz reakcję anafilaktyczną w przebiegu po ukąszeniu przez owady błonkoskrzydłe [7], [14]. W Polsce szczepionki stosuje się zwykle drogą podskórną lub rzadziej podjęzykową. Terapia trwa co najmniej 3-5 lat z okresową oceną efektu leczenia trwania terapii, a decyzję o jej zakończeniu podejmuje się indywidualnie [14].

Nową metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym jest wykorzystanie w terapii przeciwciał monoklonalnych anti-IgE. Podawany podskórnie omalizumab stanowi rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiążąc się z przeciwciałami IgE hamuje ich interakcję z mastocytami i bazofilami. Badania kliniczne wykazały, że omalizumab stosowany u dorosłych, jak i dzieci z alergicznym nieżytem nosa zmniejsza wszystkie jego objawy nosowe poprzez hamowanie odpowiedzi immunologicznej wyzwalanej przez alergen w obrębie błony śluzowej, jak i wpływa na poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia [7].

Wytyczne ARIA zwracają również uwagę na metody postępowania inne niż stosowanie substancji drobnocząsteczkowych, mogące mieć zastosowanie w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, takie jak: desensytyzacja neuronalna (desensytyzacja obwodowych zakończeń nerwowych za pomocą kapsaicyny), irygacje błony śluzowej solą fizjologiczną (usuwanie alergenów, śluzu i redukcja świądu), stosowanie prebiotyków, np. *Lactobacillus rhamnosus* lub *Bifidobacterium breve* (stymulacja wytwarzania interleukin przeciwzapalnych i indukowanie immunologicznej tolerancji na alergen), donosowa fototerapia (apoptoza limfocytów T i innych komórek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej oraz zahamowanie uwalniania mediatorów stanu zapalnego), a także terapia za pomocą dalekiej podczerwieni (usprawnienie przepływu krwi w obrębie błony śluzowej nosa) [7]. Należy jednak podkreślić, że w zaktualizowanych wytycznych ARIA opublikowanych w 2010 roku nie zaleca się stosowania fototerapii ani innych technik fizycznych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania [8].

2.2. NIEALERGICZNE CAŁOROCZNE ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA

2.2.1. DEFINICJA

Niealergiczne całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa zwane także naczynioruchowym lub idiopatycznym zapaleniem błony śluzowej nosa to przewlekła forma nieinfekcyjnego nieżyty nosa utrzymująca się przez co najmniej 9 miesięcy w ciągu każdego roku. Objawy niealergicznego całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa są identyczne z objawami obserwowanymi u pacjentów cierpiących z powodu alergicznego nieżyty nosa (wodnisty wyciek z nosa, niedrożność nosa, kichanie, spływanie wydzieliny po tylnej stronie gardła) [20], [21]. W przypadku niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa objawy mogą być inicjowane przez różnego rodzaju bodźce takie jak substancje drażniące (np. dym tytoniowy, składniki zapachowe perfum), zmiany klimatyczne, wilgotność, zmiany ciśnienia atmosferycznego i/lub temperatury. Jednakże u niektórych pacjentów występują uporczywe objawy nosowe pomimo braku wpływu wymienionych wyżej czynników. Niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa charakteryzuje się stosunkowo późnym wiekiem zachorowania oraz występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. Chorobie tej raczej nie towarzyszą atopowe choroby współistniejące takie jak atopowe zapalenie skóry, astma czy alergie pokarmowe. Objawy nosowe takie jak wyciek z nosa oraz niedrożność nosa wydają się być bardziej charakterystyczne dla niealergicznego nieżyty nosa, podczas gdy kichanie, świąd nosa i podniebienia oraz towarzyszące objawy oczne wskazują raczej na choroby górnych dróg oddechowych o podłożu alergicznym [21].

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



2.3.2. PATOMECHANIZM

Niealergiczny nieżyt nosa charakteryzuje się brakiem systemowych reakcji alergicznych (określanych na podstawie pomiaru stężenia swoistych IgE), a równocześnie zapalenie błony śluzowej nosa nie jest spowodowane infekcją. Dokładny patomechanizm niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest stosunkowo heterogenny i nie w pełni poznany. Należy także zaznaczyć, że z powodu braku jednoznacznej klasyfikacji klinicznych fenotypów niealergicznego nieżytu nosa oraz dokładnych kryteriów umożliwiających poprawną diagnostykę prowadzenie badań w zakresie tego schorzenia jest utrudnione [23]. Niealergiczny nieżyt nosa może mieć przebieg niezapalny lub zapalny z/bez zespołem eozynofilowym, a wszystkie formy niealergicznego nieżytu nosa związane są z rozregulowaniem autonomicznego układu nerwowego. Często przyczyną wystąpienia objawów chorobowych jest nadwrażliwość na zapachy bądź inne czynniki drażniące. W przypadku formy niezapalnej przyczynę upatruje się w nieprawidłowościach w obrębie autonomicznego układu nerwowego obejmującego adrenergiczne, cholinergiczne i/lub nieadrenergiczne-niecholinergiczne unerwienia nosa, chociaż podobne dysfunkcje są czasami obserwowane również w formie zapalnej schorzenia. U pacjentów z niealergicznym, niezapalnym zapaleniem błony śluzowej nosa mogą wystąpić następujące objawy neurologiczne:

- nieprawidłowa reakcja na neurogeniczną stymulację różnego rodzaju, w tym: na histaminę, metacholinę, pobudzenie zimnem kończyn lub błony śluzowej nosa oraz inne bodźce aktywujące reakcję cholinergiczną,
- zmniejszona reakcja na bodźce prowadzące do zwężenia naczyń,
- podwyższone stężenie donosowych neuropeptydów takich jak wazoaktywny peptyd jelitowy oraz substancja P [22].

Poza nadpobudliwością układu przywspółczulnego wśród częstych przyczyn niealergicznego nieżytu nosa wyróżnia się także:

- przyjmowanie narkotyków oraz niektórych leków, zwłaszcza blockerów alfa-adrenergicznych, inhibitorów konwertazy angiotensyny, aspiryny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków obkurczających błonę śluzową nosa (przez długi czas),
- alkohol (może spowodować wyciek z nosa i zaczerwienienie twarzy),
- zmiany hormonalne występujące w czasie ciąży, dojrzewania, przyjmowania hormonalnej terapii zastępczej, leków antykoncepcyjnych,
- niedrożność nosa – ciało obce i strukturalne nieprawidłowości (odchylenie przegrody nosa, polipy, guzy),
- czynniki drażniące: zimne powietrze, dym, formaldehyd, kleje i rozpuszczalniki mogą nasilać reakcje alergiczne jak i niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa [25].

2.3.3. KLASYFIKACJA

Niealergiczny nieżyt nosa jest schorzeniem którego klasyfikacja i nomenklatura wykazują duże rozbieżności wynikające między innymi z braku jednoznacznych kryteriów diagnostycznych, złożonego i niejasnego patomechanizmu oraz niewystarczającej liczbie badań eksperymentalnych i klinicznych. W praktyce lekarskiej największe trudności i wątpliwości wzbudza klasyfikacja poszczególnych postaci niealergicznego nieżytu nosa. Uwagę zwraca przede wszystkim mnogość i niekonsekwencja proponowanych podziałów [26]. Niealergiczny nieżyt nosa może być klasyfikowany ze względu na częstotliwość występowania, charakterystykę immunologiczną lub cytologiczną, skojarzenie z chorobami o podłożu etiologicznym i ogólnoustrojowym [27].

Niealergiczny nieżyt nosa pod względem przyczyny wywołującej objawy można podzielić na:

- wazomotoryczny nieżyt nosa (idiopatyczny nieżyt nosa) – występuje u heterogenicznej grupy pacjentów z przewlekłymi objawami ze strony nosa, które nie mają podłoża immunologicznego bądź infekcyjnego i zwykle nie są związane z eozynofilią,
- nieżyt nosa wywołany działaniem środkami spożywczymi lub alkoholem – nieżyt nosa występujący po spożyciu żywności lub napojów alkoholowych, może być wynikiem mechanizmów w których pośredniczy nerw błędny, rozszerzenia naczyń krwionośnych,
- infekcyjny nieżyt nosa – może być ostry lub przewlekły,
- niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią – charakteryzuje się występowaniem eozynofilii w wymazie z nosa u pacjentów z całorocznymi objawami zapalenia błony śluzowej nosa i czasem z ograniczoną zdolnością odczuwania zapachów, u pacjentów zazwyczaj brak dowodów, które mogłyby wskazywać na alergiczne podłożę choroby (negatywny wynik testów skórnych, brak specyficznych przeciwciał IgE w surowicy),
- zawodowy nieżyt nosa – katar wywołany substancjami obecnymi w powietrzu w miejscu pracy, mogą być to zarówno czynniki alergiczne jak i niealergiczne,
- hormonalny nieżyt nosa – zapalenie błony śluzowej warunkowane wahaniami hormonalnymi w trakcie ciąży bądź cyklu menstrualnego,
- nieżyt nosa indukowany lekami – może być powodowany przez różnego rodzaju leki w tym inhibitory konwertazy angiotensyny, selektywne inhibitory fosfodiesterazy, fentolamina, aspiryna, niesteroidowe leki przeciwzapalne [28].

Przedstawiona klasyfikacja jest niedoskonała i wykazuje pewną niekonsekwencję. Trudnościami w zdefiniowaniu poszczególnych postaci niealergicznego nieżytu nosa można tłumaczyć fakt, że niektórzy naukowcy hormonalny oraz indukowany lekami nieżyt nosa klasyfikują jako powszechnie występujący, inni jako mniej powszechny. Podobnie nieżyt nosa wywoływany przez czynniki pokarmowe może być klasyfikowany jako alergiczny lub niealergicznym gdy pokarm wywołuje reakcje o niealergicznym

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



mechanizmie. Podobnie w przypadku zawodowych nieżytów nosa, mogą mieć one podłoże immunologiczne lub niealergiczne [26].

2.3.4. EPIDEMIOLOGIA

Dane dotyczące częstości występowania niealergicznego nieżytu nosa różnią się w pewnym stopniu pomiędzy badaniami. Różnice w występowaniu niealergicznych nieżytów nosa wiążą się z jednej strony z niewłaściwym klasyfikowaniem chorych do poszczególnych grup, z drugiej zaś strony z częstym współistnieniem zarówno alergicznego, jak i niealergicznego nieżytu nosa. Większość doniesień dotyczących niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa odnajdywana jest wśród północnoamerykańskiej i europejskiej literaturze [29]. Wśród mieszkańców Stanów Zjednoczonych niealergiczny nieżyt nosa występuje u około 19 milionów mieszkańców, podczas gdy alergiczny oraz mieszany nieżyt nosa odpowiednio u 58 i 26 milionów mieszkańców [30], [31]. Według Światowej Organizacji ds. Alergii WAO (ang. *World Allergy Organization*) alergiczny nieżyt nosa stanowi 43%, niealergiczny — 23%, a postaci mieszane — pozostałe 34% wszystkich przypadków nieżytu nosa [32]. Europejskie badania wykazały, że niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa występuje u około 1 na 4 pacjentów narzekających na dolegliwości ze strony nosa [33]. Ostatnie szacunki wykazują, że około 50 milionów Europejczyków cierpi z powodu niealergicznego nieżytu nosa, a całkowita częstotliwość występowania tego schorzenia określana jest na ponad 200 mln chorych na świecie [34]. Ogólnie uznaje się, że częściej mamy do czynienia z alergicznym niż z niealergicznym nieżytem nosa, niemniej jednak należy pamiętać, że często formy te występują równocześnie. Badania *The National Rhinitis Classification Task Force* wskazują, że 71% pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa to kobiety, podczas gdy w przypadku alergicznego nieżytu nosa wartość ta wynosi 55% [22]. Dodatkowo *The European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) wskazują, że niealergiczny nieżyt nosa występował z 25% częstotliwością wśród 1 412 pacjentów, u których objawy sugerowały alergiczny nieżyt nosa [35]. Brak jest niestety danych dotyczących epidemiologii niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w populacji Polskiej. Jedynie na podstawie badania przeprowadzonego w populacji dzieci w wieku szkolnym (N=141) pochodzących z Krakowa i okolic stwierdzono, że częstość występowania alergicznego i niealergicznego nieżytu nosa w takiej populacji pacjentów jest zbliżona [37].

2.3.5. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

Rozpoznanie niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa opiera się głównie na przeprowadzonym przez lekarza wywiadzie, braku dowodów na alergiczne podłoże schorzenia (negatywny wynik testów skórnych). Rozpoznanie opiera się więc o diagnozowanie wykluczające alergiczne przyczyny choroby.

Jednak należy zaznaczyć, że przeprowadzenie testów alergicznych nie jest niezbędne dla postawienia wstępnej diagnozy niealergicznego nieżyty nosa i rozpoczęcia leczenia. Często zdarza się, że alergiczne i niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa współlistnieją razem [22]. Niealergiczny nieżyt nosa może być zazwyczaj odróżniany od alergicznego nieżyty nosa na podstawie charakterystycznych właściwości obejmujące późniejszy wiek zachorowania, częstsze występowanie u kobiet niż u mężczyzn, często brak atopowych chorób współlistniejących. Pomimo niespecyficzności, objawy ze strony nosa takie jak: niedrożność nosa i wyciek z nosa wskazują raczej na niealergiczny nieżyt nosa, podczas gdy kichanie, swędzenie nosa i podniebienia oraz objawy oczne sugerują choroby górnych dróg oddechowych o podłożu alergicznym [21]. W tabeli poniżej przedstawiono różnice w charakterystyce klinicznej pomiędzy alergicznym a niealergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Tabela 3. Różnicowa charakterystyka kliniczna alergicznego i niealergicznego nieżyty nosa [38].

Charakterystyka kliniczna		Alergiczny nieżyt nosa	Niealergiczny nieżyt nosa
Badanie pomocnicze		Pozytywne testy skórne	Negatywne testy skórne
Czynniki zaostrzające		Ekspozycja na alergeny	Ekspozycja na czynniki drażniące, zmiana pogody
Przypadki alergii w rodzinie		Zwykle obecne	Zwykle brak
Eozynofile w wymazie z nosa		Zwykle obecne	Obecne w niealergicznym nieżycie nosa z eozynofilią
Rodzaj objawów	Zatkanie nosa	Często	Często
	Splywanie wydzieliny po tylniej stronie gardła	Nie znaczące	Znaczące
	Świąd	Często	Rzadkie
	Katar	Często	Zazwyczaj rzadkie, ale może występować u niektórych pacjentów
	Kichanie	Znaczące	Zazwyczaj nieznaczne, ale mogą dominować u niektórych pacjentów
	Inne objawy alergii	Zazwyczaj obecne	Nieobecne
Wygląd błony śluzowej nosa		Zmienny, błona śluzowa opisywana jako błada, spuchnięta	Zmienny, błona śluzowa zaczerwieniona
Sezonowość		Sezonowe wahania	Zazwyczaj całoroczne, ale objawy mogą się nasilać podczas zmian pogodowych

2.3.6. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE – WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Celem leczenia niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest przede wszystkim ograniczenie objawów choroby oraz poprawa jakości życia pacjenta. Strategia leczenia niealergicznego nieżyty nosa opiera się między innymi na unikaniu kontaktu z czynnikami drażniącymi wywołującymi nieżyt nosa oraz zastosowaniu farmakoterapii. Stosunkowo rzadko w ramach leczenia przeprowadzany jest zabieg operacyjny [20].

Nie odnaleziono żadnych polskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Natomiast według wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI) [24] i opublikowanych w 2008 roku w leczeniu niealergicznego nieżyty nosa podobnie jak w przypadku alergicznego zapalenia błony

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



śluzowej nosa mogą być stosowane następujące preparaty farmakologiczne: leki antyhistaminowe (zarówno doustne jak i miejscowe), donosowe kortykosteroidy, leki sympatykomimetyczne, modyfikatory leukotrienów, leki antycholinergiczne (bromek ipratropiowy), donosowe leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, kromoglikan.

Należy zaznaczyć, że wybór leku powinien być determinowany przede wszystkim na podstawie rodzaju występujących objawów choroby. W pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie leków antyhistaminowych lub donosowych kortykosteroidów [24].

Wytyczne BSACI [24] potwierdzają także rekomendacje opublikowane na stronach *Uptodate.com* [22]:

- w leczeniu pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa o łagodnym nasileniu zaleca się stosowanie donosowych glikokortykosteroidów lub donosowych leków antyhistaminowych w aerozolu (stopień rekomendacji 1A),
- w leczeniu pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zaleca się terapię skojarzoną donosowymi glukokortykosteroidami i donosowymi lekami antyhistaminowymi (stopień rekomendacji 2B) – autorzy uważają, że większość pacjentów wymaga codziennego przyjmowania obu leków dla uzyskania odpowiedniej kontroli objawów, leki podawane są początkowo w maksymalnej zalecanej dawce, a następnie dawki obniża się w miarę uzyskiwanej poprawy,
- u pacjentów z widocznym wodnistym wyciekaniem z nosa przy braku innych objawów zaleca się podanie ipratropium (stopień rekomendacji 2C),
- u pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa z widocznym przekrwieniem błony śluzowej nosa, opornym na leczenie donosowymi glikokortykosteroidami, azelastyną lub ich kombinacjami zaleca się dołączenie dostępnych bez recepty, doustnych leków obkurczających błonę śluzową nosa w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta (stopień rekomendacji 2C); w przypadku stosowania pseudoefedryny należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym,
- zaleca się również codzienne płukanie nosa w ramach terapii pomocniczej (stopień rekomendacji 1A), regularne stosowanie aerozoli do nosa z roztworem soli fizjologicznej może również być korzystne u niektórych pacjentów.

2.3. POLIPY NOSA

2.3.1. DEFINICJA

Polipy nosa są gładkimi, owalnymi strukturami przypominającymi grona, powstającymi z zmienionej zapalnie, obrzękniętej błony śluzowej zatok przynosowych, które wpuklają się do światła przewodów nosowych w kierunku jam ciała lub/i do światła zatok. Przerostowi błony śluzowej towarzyszy znaczny

obrzęk, nagromadzenie się komórek zapalnych, tkanki łącznej oraz przerost i nadprodukcja gruczołów[36]. Polipy najczęściej występują na ścianie bocznej jamy nosowej, w okolicy blaszki kości sitowej. Polipy nosa zbudowane są z nabłonka dróg oddechowych pokrywającego obrzęknięte podścielisko, które nacieka komórki zapalne, m.in. eozynofile, mastocyty i limfocyty [39]. Skład nacieku i jego nasilenie są zmienne i zależą od czasu trwania i aktywności procesu zapalnego [40].

Polipy nosa są reprezentacją wielu różnych zmian patofizjologicznych i nie należy ich traktować jako odrębną jednostkę chorobową, ale jako objaw miejscowego lub nawet ogólnoustrojowego procesu zapalnego [36].

Polipy wpuklające się do światła jamy nosowej ograniczają jej drożność, a w przypadku dużych zmian może dochodzić do całkowitej niedrożności nosa. Objawy raportowane przez chorych sugerujące obecność polipów nosa obejmują także: upośledzenie węchu, śluzowa i ropna wydzielina z nosa, uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, a także uczucie rozsadzania, bóle głowy i twarzy. Objawy te, podobnie, jak w przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa znacznie upośledzają komfort oddychania i jakość życia chorych[36], [39]. Wynika to z konieczności oddychania przez usta, zaburzeń snu i związanego z tym uczucia zmęczenia, rozdrażnienia w ciągu dnia oraz obniżenia nastroju i funkcji poznawczych. U dzieci może pojawić się chrapanie w czasie snu, ciągłe oddychanie przez usta, mowa nosowa, zaburzenia koncentracji [39].

2.3.2. PATOMECHANIZM

Od wielu lat przypuszczano, że polipy nosa są chorobą alergiczną, niemniej hipoteza ta nigdy nie została udowodniona. W chwili obecnej przeważa pogląd, że etiologia polipów jest wieloczynnikowa, związana z miejscowym stanem zapalnym i udziałem licznych elementów wyzwalających miejscowe mechanizmy odpowiedzi immunologicznej w błonie śluzowej nosa[40]. Według *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) polipy nosa jako przewlekły stan zapalny współistnieją i są jednym z szerokiego spektrum objawów przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok [19]. Zarówno alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa oraz polipy charakteryzują się występowaniem specyficznej reakcji zapalnej wykazującej wiele podobieństw [7].

Jak już wspomniano, powstawanie polipów nosa związane jest z przewlekłym procesem zapalnym, w którego przebiegu dochodzi do przerwania ciągłości nabłonka i błony podstawnej śluzówki nosa i zatok w wyniku aktywacji cytokin i mediatorów reakcji immunologicznych, regulujących proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek[39]. W mechanizmie tym biorą udział zarówno komórki nabłonkowe, fibroblasty oraz komórki zapalne takie jak mastocyty i limfocyty Th2, a także eozynofile odgrywające dominującą rolę, ponieważ stanowią one około 28% komórek tworzących naciek zapalny. W patologicznym procesie powstawania polipów dochodzi do przebudowy w obrębie błony śluzowej jamy

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



nosa wyrażającej się proliferacją fibroblastów, miofibroblastów, metaplastją nabłonka i włóknieniem śródnabłonkowym i podśluzówkowym. Napływające komórki zapalne uwalniają czynniki chemotaktyczne i interleukiny, takie jak: IL-5, IL-17A oraz eotaksyna-2, które wpływają na aktywność eozynofili i zwiększają ich penetrację do tkanek [39], [40].

W poniższej tabeli zestawiono potencjalne czynniki wpływające na powstanie polipów nosa współistniejących z przewlekłym zapaleniem zatok.

Tabela 4. Czynniki mające wpływ występowanie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa [19], [40].

Czynniki wpływające na powstawanie polipów nosa	Komentarz
Oslabienie funkcji nabłonka rzęskowego	<ul style="list-style-type: none"> - transport śluzowo-rzęskowy ogrywa podstawową rolę w oczyszczaniu zatok i pełni funkcję w zapobieganiu stanom zapalnym zatok, - osłabienie funkcji rzęsek występuje u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek, z zespołem Kartegenera lub zespołem Younga, - u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok występuje wtórna dyskineza rzęsek, - u chorych z mukowiscydozą, upośledzenie aparatu śluzowo-rzęskowego w 40% prowadzi do powstania polipów nosa.
Alergia	- dane epidemiologiczne wskazują, że polipy nosa występują u 0,5–4,5% pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa; jednocześnie, obecność alergii u pacjentów z polipami nosa stwierdzono w 10% przypadków.
Astma	- w badaniach wykazano częstsze występowanie polipów nosa u pacjentów z astmą: u 7% pacjentów z astmą diagnozowano polipy nosa, w przypadku astmy atopowej odsetek ten wynosił 5%, a w astmie nieatopowej - 13%.
Nadwrażliwość na aspirynę	- występowanie polipów nosa wykazano u 36–96% pacjentów z nietolerancją aspiryny, a u 96% chorych wykazano zmiany w badaniu tomograficznym zatok.
Zaburzenia odporności	- do powstania przewlekłego zapalenia zatok z polipami może dochodzić w wyniku wrodzonych, jak i nabytych w późniejszych okresach życia zaburzeń odporności.
Czynniki genetyczne	- pomimo przypadków rodzinnego występowania polipów nosa, nie stwierdzono genetycznych nieprawidłowości, które mogłyby wskazywać na związek przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa, niemniej czynniki genetyczne mają wpływ na powstawanie polipów w przypadku mukowiscydozy lub pierwotnej dyskinezy rzęsek.
Odmienności anatomiczne bocznej ścianiny nosa	- uważa się, że nieprawidłowości anatomiczne, takie jak wadliwa puszcza sitowa, skrzywienie przegrody nosa czy nieprawidłowy kształt wyrostka haczykowatego mogą stanowić potencjalne ryzyko wystąpienia przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa, niemniej brak jest prac udowadniających wpływ poszczególnych zmian anatomicznych na drożność kompleksu ujściowo-przewodowego.
Biofilmy	- powierzchnię polipów nosa kolonizuje wiele chorobotwórczych bakterii tworząc tzw. biofilmy; nie są one podstawowym czynnikiem etiologicznym, ale przyczyniają się do nasilenia stanu zapalnego.
Czynniki środowiskowe	- rola czynników środowiskowych w powstawaniu polipów nosa nie jest do końca

	wyjaśniona, jakkolwiek stwierdza się związek powstawania polipów z zanieczyszczeniem środowiska w miejscu zamieszkania i w miejscu pracy. Wykazano natomiast nieznaczną zależność pomiędzy występowaniem polipów nosa, a paleniem tytoniu.
Zakażenia wirusowe i bakteryjne	<ul style="list-style-type: none"> - wiele bakterii wytwarza czynniki, które uszkodzają komórki nabłonka rzęskowego, powodując dyskinezę rzęsek, a także niszczą nabłonek oddechowy, - upośledzone oczyszczanie śluzowo-rzęskowe pozwala bakteriom przeniknąć przez warstwę śluzu prowadząc do rozwoju reakcji zapalnej, co z kolei sprzyja powstawaniu polipów, - bakterie, które są najczęściej izolowane w posiewach materiału z zatok i nosa, to <i>Staphylococcus koagulans</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus viridans</i>. Bakterie te kolonizują górne drogi oddechowe jako flora komensalna. <i>Staphylococcus aureus</i> występuje w przedślonosiu, w jamie nosowo-gardłowej u około 25% populacji. W wyniku zaburzeń odporności lub dużym namnożeniu flora ta może stać się chorobotwórcza.

Podsumowaniem obecnych poglądów na patomechanizm polipów nosa jest m.in. teoria wieloczynnikowa, zapalno-bioelektryczna, w której podstawową rolę odgrywa uszkodzenie nabłonka jamy nosowej i zatok. Według autorów uszkodzenie nabłonka przez czynniki drażniące, bakterie i/lub wirusy, wpływ alergenów wziewnych lub pokarmowych, a także zaburzenia absorpcji jonów sodu (Na⁺) powodują zapoczątkowanie reakcji immunologicznej, a wskutek oddziaływania na siebie komórek nabłonkowych i/lub komórek strukturalnych, np. fibroblastów i komórek napływowych, przede wszystkim eozynofiliów i limfocytów, dochodzi do zaburzenia ich funkcji, w wyniku czego stają się one źródłem cytokin, chemokin i czynników wzrostu. Wyzwala to miejscowy proces zapalny błony śluzowej z dominacją eozynofiliów. Procesy te prowadzą do zmian w integralności kanałów sodowych i chlorkowych na powierzchni komórek nabłonkowych błony śluzowej nosa, co powoduje wnikanie wody do wnętrza komórek i do tkanki śródmiąższowej, powstanie obrzęku i następnie uformowania się polipów [40]. Należy jednak podkreślić, że pomimo poznania niektórych mechanizmów patogenetycznych, w tym roli układu immunologicznego, nadal nie sformułowano jednoznacznej terapii wyjaśniającej przyczyny powstawania polipów nosa.

2.3.3. KLASYFIKACJA

Na podstawie wielkości polipa oraz jego stosunku do okolicznych struktur anatomicznych, polipy nosa można podzielić na:

0 – polipy niewidoczne,

1 – małe polipy ograniczone do przewodu nosowego środkowego, które nie osiągnęły górnego brzegu małżowiny dolnej,

2 – polipy o średnim rozmiarze, których dolny brzeg zawarty jest między górnym a dolnym brzegiem małżowiny nosowej dolnej,

3 – duże polipy sięgające poniżej dolnego brzegu małżowiny nosowej dolnej [36].

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



Najwcześniej przyjęty podział polipów nosa obejmuje rozróżnienie na polipy eozynofilowe i neutrofilowe. Podział ten ma nadal duże znaczenie w terapii, a także w prognozowaniu nawrotów. Polipy eozynofilowe charakteryzują się naciekamigranulocytów kwasochłonnych (eozynofiliów) i współistnieją z eozynofilią nosową, która poprzedza rozwój zmian polipowatych. Polipy te najczęściej występują jakopolipy pierwotne, ale mogąutworzyć się także w przebiegu astmy, w triadzie aspirynowejlub w alergicznym grzybiczym zapaleniu zatok. Polipy neutrofilowe charakteryzują się naciekamigranulocytów obojętnochłonnych, awobrazierynoskopowym towarzyszy im treść ropna. Występują w przebiegu przewlekłego ropnego zapalenia zatok,w mukowiscydozie, zespole Kartegenera i zespoleYounga (w wyniku zaburzenia ruchomości rzęsek i zwiększenia lepkości śluzu)[40]. Inną klasyfikacją polipów nosa jest podział histologiczny na postać:

- obrzękową (60%) – występującą w ostrym odczynie zapalnym i cechującą się nasilonym obrzękiem, przekrwieniem i dominacją gruczołów mieszanych (śluzowo-surowicznych),
- gruczołową (27%) – charakteryzującą się przewagą gruczołów śluzowych i dużymi torbielami,
- włóknistą (13%) – występującą w przebiegu przewlekłego stanu zapalnego [40].

Klasyfikacją służącą do oceny rozległości polipów, jak i mającą znaczenie w wyborze postępowania terapeutycznego jest oparta na punktowej ocenie zmian zapalnych nosa i zatok w odniesieniu do pięciu elementów diagnostyki rynologicznej (0–4 punkty), endoskopowej, radiologicznej (0–24 punktów), chirurgicznej (0–1 punkty) oraz ocenie objawów przed- i pooperacyjnych (0–10 punktów) [40]. Polipy nosa klasyfikuje się ostatecznie w zależności od wyniku badania klinicznego, endoskopowegoi mikroskopowego. Podział ten został opracowany przez Stammbergera w 1995 roku[40].

Tabela 5. Klasyfikacja polipów nosa według Stammbergera [40].

I grupa	<ul style="list-style-type: none"> - polip antrochoanalny, zwykle pojedynczy wywodzący się z tylnej ściany zatoki szczękowej, wypełniający światło zatoki, - może przechodzić do środkowego przewodu nosowego i przez nozdrza tylne do nosogardła, - w obrazie histologicznym charakterystyczny jest skąpy naciek eozynofilowy i obrzęk torbielowaty, - leczenie chirurgiczne, rzadkie nawroty.
II grupa	<ul style="list-style-type: none"> -izolowane duże polipy choanalne, - czasami towarzysza im niewielkie polipy sitowia, wywodzące się z miejsc kontaktu w sitowiu przednim lub zachyłku klinowo-sitowym, - zawierają torbiele i gruczoły, - rzadko eozynofilowe, - leczenie z wyboru jest chirurgiczne, zwłaszcza że nawroty są rzadkie.
III grupa	<ul style="list-style-type: none"> - polipy związane z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok z naciekiem komórek neutrofilowych i innych,bez dominującego nacieku eozynofiliów, -wzrost polipów następuje w rejonie kompleksu ujściowo-przewodowego, - leczenie chirurgiczne i miejscowa antybiotykoterapia.

IV grupa	<ul style="list-style-type: none"> - rozległe zmiany polipowate związane z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok z dominującym naciekiem komórek eozynofilowych, - postać tę cechuje się ciężkim przebiegiem klinicznymi dużym odsetkiem nawrotów po leczeniu chirurgicznym, - zalicza się tu polipy związane z astmą i nietolerancją na aspirynę, - leczenie chirurgiczne, miejscowa antybiotykoterapia i glikokortykosteroidoterapia.
V grupa	<ul style="list-style-type: none"> - polipy nosa związane z określonymi jednostkami chorobowymi, np. alergicznym grzybiczym zapaleniem zatok lub mukowiscydozą.

2.3.4. EPIDEMIOLOGIA

Polipy nosa obserwuje się u wszystkich grup etnicznych, a częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem; rzadko wstępują one u osób poniżej 20. roku życia, ponadto 2-4 razy częściej tworzą się u mężczyzn niż u kobiet [36], [40]. W zależności od źródła bibliograficznego i badanego obszaru geograficznego, zakres częstości występowania polipów nosa waha się od 0,2 do 42% i najczęściej wynosi około 1-4%. W Polsce stwierdza się około 400 tysięcy przypadków polipów nosa. Wyniki badania przeprowadzonego w grupie 1900 mieszkańców miejscowości Skoved w Szwecji wykazały obecność polipów w 2,7% tej populacji, częściej (5%) u osób po 60. roku życia. Z kolei, badania endoskopowe nosa w populacji południowokoreańskiej wykazały obecność polipów nosa w jedynie w 0,5% przypadków. Inne badanie epidemiologiczne przeprowadzone w grupie 4 986 chorych w stanie Rhode Island w USA wykazało występowanie polipów nosa u 4,2% populacji. We Francji częstość występowania polipów w 2005 roku wynosiła 2,1%. Badania endoskopowe na zwłokach przeprowadzone w Danii ujawniły obecność polipów nosa w 26%, niemniej w wyniku penetracji sitowia odsetek ten powiększył się do 42% [40].

Polipy nosa występują u około 20% pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok. Mogą współistnieć także z innymi jednostkami chorobowymi i wtedy częstość ich występowania znacznie wzrasta. Obecność polipów nosa tzw. triadzie aspirynowej (astma oskrzelowa, nietolerancja na niesteroidowe leki przeciwzapalne i polipy nosa) ocenia się na 36-72%, u pacjentów z astmą nieatopową na 12,5%, a u chorych z astmą atopową na 5,0%. W badaniach przeprowadzonych w Polsce w 2000 roku, polipy nosa występowały u 60% pacjentów z astmą i przewlekłym zapaleniem zatok. W 20-50% polipy występują w przebiegu mukowiscydozy, a w 85% w alergicznym grzybiczym zapaleniu zatok. Polipy nosa stwierdza się również w około 40% przypadków zespołu Kartegenera i zespołu Younga przebiegających z pierwotną dyskinezą rzęsek. Częstość występowania polipów nosa u dzieci jest znacznie mniejsza, niemniej w przypadku mukowiscydozy częstość ich występowania wzrasta do 48% [39], [40].

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



2.3.5. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

Rozpoznanie polipów nosa musi opierać się na szczegółowo przeprowadzonym badaniu rynoskopowym. Małe polipy widoczne są wyłącznie w badaniu endoskopowym lub rynoskopii z wykorzystaniem mikroskopu po uprzednim obkurczeniu błony śluzowej nosa. W związku z powyższym, każdy pacjent z podejrzeniem polipów nosa powinien być skonsultowany przez doświadczonego laryngologa dysponującego odpowiednimi aparatami diagnostycznymi. Badanie olfaktometryczne powinno być uzupełnieniem rutynowej diagnostyki rynologicznej, umożliwiając rozpoznanie zaburzeń węchu i monitorowanie procesu leczenia polipów. W diagnostyce polipów nosa pomocne jest badanie tomografii komputerowej zatok przynosowych i nosa w projekcji czołowej i okna kostnego. Pewne rozpoznanie uzyskać można jednak po usunięciu polipów i wykonaniu badania histopatologicznego [36].

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS 2012) [19] opublikowanym w 2012 roku i opracowanymi przez *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) oraz *European Rhinologic Society* zgodnie z metodologią medycyny opartej na dowodach, rozpoznanie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa opiera się na następujących kryteriach: występowanie niedrożności nosa lub kataru (przedniego bądź tylnego) oraz co najmniej jednej spośród następujących dolegliwości: ból lub uczucie rozpierania twarzy, upośledzony węch lub jego utrata, utrzymywanie się objawów przez 12 lub więcej tygodni oraz stwierdzenie w badaniu endoskopowym obustronnego występowania polipów nosa w przewodzie nosowym środkowym.

Według wytycznych opracowanych przez panel ekspertów (*Standards of Care Committee*) brytyjskiego towarzystwa *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI) z 2007 roku, dotyczących zasad postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w zapaleniu zatok przynosowych i polipów nosa [15], w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę możliwość występowania przepukliny oponowo-mózgowej u dzieci do 2. roku życia, a w przypadku polipów jednostronnych – podejrzenie złośliwej zmiany rozrostowej. U dzieci z polipami nosa konieczne jest wykluczenie mukowiscydozy.

Inne rozpoznania do rozważenia oraz stany kliniczne, których stwierdzenie wymaga pilnej diagnostyki i podjęcia odpowiedniego leczenia według EPOS 2012, obejmują: objawy jednostronne, krwawienie z nosa, zasychanie wydzieliny, przykry zapach z nosa, obrzęk/zaczerwienienie powiek, przemieszczenie gałki ocznej, – podwójne lub zaburzone widzenie, zaburzenie ruchomości gałki ocznej, silny ból głowy w okolicy czołowej, obrzęk tkanek miękkich w okolicy czoła oraz objawy neurologiczne [19].

2.3.6. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE - WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Zgodnie ze stanowiskiem prezentowanym w dokumencie *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* opublikowanym w 2012 roku (EPOS 2012)[19], zainicjowanym przez *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* zatwierdzonym przez Europejskie Towarzystwo Rynologiczne, celem leczenia polipów nosa jest:

- eliminacja polipów lub zmniejszenie ich rozmiarów,
- udrożnienie nosa,
- powrót powonienia,
- zapobieganie nawrotom.

Leczenie polipów jamy nosowej powinno być odpowiednio zaplanowane i zindywidualizowane, ponieważ nie ma jednej określonej metody gwarantującej skuteczność terapii u wszystkich chorych. W większości przypadków wymagane jest równoczesne wprowadzenie leczenia chirurgicznego oraz farmakologicznego w celu zapobiegania nawrotom [19], [36].

Wskazania do leczenia chirurgicznego (polipektomia) obejmują: brak jednoznacznego rozpoznania (każdy guzek w obrębie nosa bez badania histopatologicznego), jednostronne występowanie polipów (ryzyko zmiany rozrostowej), duży polip choanalny w nozdrzach tylnych lub nosogardle, zmiana obrazu makroskopowego polipa leczonego zachowawczo, duże polipy zamykające światło jam nosowych uniemożliwiające donosowe podanie glikokortykosteroidów, a także występowanie powikłań (najczęściej w postaci przewlekłego zapalenia zatok przynosowych) [36].

Według wytycznych EPOS 2012 [19] schemat leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa u chorych dorosłych obejmuje początkowo:

- wykonanie rynoskopii przedniej, jeśli niedostępnej jest wykonanie badania endoskopowego jamy nosa (jednocześnie nie jest zalecane wykonywanie badania tomograficznego i RTG),
- stosowanie donosowych glikokortykosteroidów oraz płukanie jamy nosa roztworem soli fizjologicznej,
- ponowną ocenę po 4 tygodniach i w zależności od wyników leczenia jego kontynuowanie, jeśli stwierdzono poprawę, lub skierowanie chorego do laryngologa, w przypadku braku poprawy.

Po wykonaniu badania endoskopowego jamy nosa przez laryngologa, kolejne etapy postępowania obejmują:

- w przypadku zmian łagodnych (nasilenie objawów oceniane za pomocą wizualnej skali analogowej VAS wynosi 0-3) i umiarkowanych (VAS >3-7) zaleca się zastosowanie donosowych glikokortykosteroidów z oceną zmian po 3 miesiącach,

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



- jeśli stwierdzona jest poprawa, zaleca się kontynuowanie leczenia i ponowną ocenę po 6 miesiącach,
- w przypadku braku poprawy zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej i leczenie operacyjne (polipektomia), po którym stosuje się płukanie jamy nosa roztworem soli fizjologicznej i kontynuuje przyjmowanie donosowych GKS. Ponadto w okresie pooperacyjnym, możliwe jest włączenie doustnej kortykosteroidoterapii lub/i długoterminowej antybiotykoterapii [19], [39].

Ponadto, występowanie nasilonej eozynofilii nosowej, pomimo stosowania miejscowych glikokortykosteroidów powinno skłaniać do zastosowania doustnych GKS, niezależnie od wielkości polipów [19], [39].

Według najnowszych wytycznych EPOS 2012 w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, glikokortykosteroidy donosowe uzyskały najwyższy stopień rekomendacji (A) w oparciu o najbardziej wiarygodne dowody naukowe (meta-analizy randomizowanych badań klinicznych) [19], [36], [39].

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi *British Society for Allergy and Clinical Immunology* [15] opublikowanymi w 2007 roku:

- leczenie farmakologiczne zawsze powinno poprzedzać zabieg chirurgiczny, pod warunkiem, że charakter polipów nie budzi wątpliwości pod kątem histologicznym,
- małe polipy dobrze odpowiadają na leczenie miejscowymi glikokortykosteroidami (początkowo zaleca się podawanie beklometazonu; stopień rekomendacji A),
- w leczeniu podtrzymującym rekomendowane jest stosowanie flutykazonu lub mometazonu w postaci kropli donosowych (stopień rekomendacji A),
- mimo braku wiarygodnych badań randomizowanych dotyczących stosowania leków przeciweukotrienowych w zapaleniu zatok przynosowych, ich skuteczność w polipowatości nosa została udokumentowana, szczególnie u chorych z nadwrażliwością na aspirynę (stopień rekomendacji C),
- wyniki pojedynczych badań sugerują, że stosowanie makrolidów może wpływać na zmniejszenie polipów nosa w przypadku wielotygodniowej lub wielomiesięcznej terapii (stopień rekomendacji D),
- wyniki pojedynczego badania sugerują, że azelastyna może wykazywać korzystne efekty u chorych z polipami nosa (stopień rekomendacji D) [15].

W przypadku współistniejącego zakażenia dróg oddechowych należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwwirusowe, zależnie od etiologii; jednocześnie ma wskazać do zaprzestania stosowania donosowych glikokortykosteroidów [39].

Podsumowując, ze względu na przyczynowy charakter leczenia polipów nosa, donosowe glikokortykosteroidy dzięki właściwościom przeciwzapalnym są rekomendowane do stosowania w leczeniu polipów nosa, w tym u pacjentów niekwalifikujących się do polipektomii, jak i w postępowaniu profilaktycznym przed- i pooperacyjnym [36], [39].

2.4. MECHANIZM DZIAŁANIA I STOSOWANIE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW DONOSOWYCH

Glikokortykosteroidy (GKS) podawane donosowo wykazują wysoką skuteczność w zapobieganiu i leczeniu objawów zapalenia występujących zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie reakcji alergicznej. W porównaniu z innymi lekami, takimi jak inhibitory receptora histaminowego H₁, stabilizatory mastocytów lub immunoterapia, zastosowanie donosowych GKS wiąże się z redukcją wszystkich objawów nosowych, w tym niedrożności nosa, świądu, wodnistego wycieku z nosa, kichania, zaburzeń węchu, a także objawów ocznych, jednocześnie GKS poprawiają jakość życia chorych, zdolność koncentracji oraz zmniejszają zaburzenia snu związane z blokadą nosa [14],[16],[17]. Początek działania donosowych GKS występuje po 7-12 godzinach od podania, ale pełny efekt terapeutyczny może pojawić się po 14 dniach [14].

Działanie glikokortykosteroidów zależy od ich reakcji ze swoistymi receptorami wstępującymi w cytoplazmie komórkowej. W odniesieniu do przeciwzapalnych właściwości GKS, istotną rolę ogrywa ich wpływ na czynniki transkrypcyjne, które pełnią ważną funkcję w regulacji ekspresji genów. Przeciwzapalne działanie GKS jest uwarunkowane hamowaniem wytwarzania cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1, IL-2, czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, TNF), a także wielu innych czynników stymulujących wzrost kolonii komórkowych, jak na przykład IL-3. Hamowanie syntezy cytokin zależy od bezpośredniej interakcji kompleksu receptor steroidowy-cząsteczka GKS ze specyficznymi sekwencjami DNA (zwanymi negatywnymi elementami odpowiedzi na glikokortykosteroidy) znajdującymi się w regionie promotorowym genów. W wyniku zablokowania syntezy cytokin następuje zahamowanie wpływu komórek zapalnych do miejsc docelowych oraz ich aktywacji, a także do supresji biochemicznej fazy reakcji zapalnej zależnej od mediatorów [16], [17], [18]. Ponadto, działanie przeciwzapalne glikokortykosteroidów związane jest także z ich wpływem na wiele innych procesów, takich jak np.: indukcja syntezy lipokortyny-1 (hamującej aktywność fosfolipazy A₂, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasu arachidonowego, będącego prekursorem wielu mediatorów zapalenia), zwiększenie aktywności endonukleaz i obojętnej endopeptydazy, zahamowanie migracji makrofagów, a także zahamowanie proliferacji limfocytów T i limfocytów B [18].

Poszczególne glikokortykosteroidy różnią się między sobą wieloma parametrami farmakologicznymi, które decydują o sile ich działania, zdolności przenikania do tkanek docelowych,

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



powinowactwiew stosunku do receptora steroidowego, biodostępności systemowej oraz odpowiedziki klinicznej na zastosowane leczenie. Stopień hamowania reakcji zapalnych związany m.in. ze stopniem powinowactwa do receptora steroidowego. Największe powinowactwo do receptora wykazuje furoinian flutykazonu, a następnie: furoinian mometazonu, propionian flutykazonu, beklometazon, cyklozamid i budezonid; niemniej nie wykazano istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności określonych GKS donosowych, jakkolwiek różnice we własnościach farmakokinetycznych mogą mieć wpływ na długoterminowe bezpieczeństwo pacjenta. Profil bezpieczeństwa GKS zależy przede wszystkim od absorpcji w miejscu podania, siły miejscowego działania, rozpuszczalności w tłuszczach oraz biodostępności ogólnoustrojowej [16], [18]. Glikokortykosteroidy donosowe ulegają absorpcji do krążenia systemowego z błony śluzowej nosa, a ilość wchłoniętego leku zależy przede wszystkim od stopnia ukrwienia błony śluzowej lub obecności obrzęku. Około 50% dawki GKS donosowych przedostaje się do krążenia w wyniku połykania leku i jego absorpcji z przewodu pokarmowego. Siła działania poszczególnych glikokortykosteroidów donosowych zależy w dużym stopniu także od lipofilowości (największą lipofilowość wykazuje mometazon oraz flutykazon, następnie budezonid i triamcinolon) [16], [18].

Częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania glikokortykosteroidów w postaci donosowej jest minimalna. Najczęściej występujące działania niepożądane mają charakter miejscowy i dotyczą błony śluzowej nosa. Objawy te występują u 5-15% chorych i obejmują m.in. nadmierne wysuszenie błony śluzowej nosa, krwawienie lub tworzenie się strupów. W większości badań oceniających wpływ tychleków na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza nie wykazano występowania działań niepożądanych wynikających z jej zahamowania. Z tego względu wydaje się, że skuteczność działania tychleków w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa znacznie przewyższa ewentualne ryzyko występowania działań niepożądanych. Pomimo braku dokładnych danych pochodzących z długoterminowych badań klinicznych oceniających wpływ donosowych GKS na procesy związane ze wzrostem oraz na metabolizm kości, wieloletnie doświadczenie stosowania GKS w postaci donosowej spowodowało, że leki te są uważane za względnie bezpieczne [14], [17], [18].

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje z zakresu właściwości farmakologicznych donosowych glikokortykosteroidów.

Tabela 6. Podsumowanie właściwości donosowych glikokortykosteroidów [7], [16], [18].

Działanie farmakologiczne	<ul style="list-style-type: none">- wpływ na czynniki transkrypcyjne, które pełnią istotną funkcję w regulacji ekspresji genów- działanie przeciwzapalne przez hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych- brak efektów genomowych- efekt systemowy GKS zależy od efektywności metabolizmu leku podczas pierwszego przejścia przez wątrobę; im jest on większy, tym mniejsza jest ogólnoustrojowa biodostępność leku, a co za tym
----------------------------------	--

	<p>idzie – mniejsze działanie systemowe</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdolność do rozpuszczania w tłuszczach; siła działania poszczególnych GKS donosowych zależy w dużym stopniu od ich lipofilności
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> - udokumentowana skuteczność kliniczna w leczeniu okresowego i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa - redukcja nasilenia wszystkich objawów nosowych oraz zmniejszenie nasilenia objawów ocznych - w badaniach krótkoterminowych – poprawa objawów astmy - w badaniach długoterminowych – zmniejszenie nasilenia zaostrzeń astmy - wpływ na poprawę wyników testów spirometrycznych (FEV1)
Profil bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> - minimalne działania niepożądane o charakterze miejscowym - brak wpływu na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, szczególnie u dzieci - brak długotrwałego wpływu na wzrastanie u dzieci - możliwość stosowania w okresie ciąży
Farmakokinetyka	<ul style="list-style-type: none"> - szybki początek działania farmakologicznego - długi czas działania wynoszący co najmniej 24 godziny – możliwość stosowania raz dziennie

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Metmin[®] (furoinian mometazonu; 50 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina) u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosalub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, a także w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku powyżej 18 lat.

Informacje dotyczące: mechanizmu działania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania furoinianu mometazonu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Metmin[®] [5] przedstawionej w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYCH WSKAZANIACH

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – furoinianu mometazonu (produkt leczniczy Metmin[®], 50 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina) stosowanego w analizowanych wskazaniach brano pod uwagę polską praktykę kliniczną i zalecenia światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową, sposób finansowania produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2]

Produkt leczniczy Metmin[®] (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



iRozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku[1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanych wskazaniach.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYCH WSKAZANIACH)

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku[1] technologią opcjonalną jest procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanych wskazaniach, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W związku z powyższym, oraz uwzględniając dodatkowo wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 roku [2], w pierwszej kolejności jako komparatory (technologie opcjonalne) dla furoinianu mometazonu wybrano substancje czynne, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i/lub polską praktyką kliniczną są stosowane w analizowanych wskazaniach.

Za potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Metmin[®] (furoinian mometazonu; aerozol do nosa) uznano preparaty o tym samym mechanizmie działania tj. wszystkie glikokortykosteroidy dostępne w postaciach do podawania donosowego i rekomendowane do stosowania w analizowanych wskazaniach, co pozostaje zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez ARIA [7], [8], EPOS [19] oraz BSACI [24], na których bazują polskie wytyczne praktyki klinicznej [14], [36].

Do glikokortykosteroidów dostępnych w postaci aerozolu donosa i stosowanych u chorych z objawami alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, należą: furoinian mometazonu (interwencja wnioskowana), furoinian flutykazonu, propionian flutykazonu, dipropionian beklometazonu, budezonid, acetonid triamcinolonu, flunizolid oraz cyklezonid [7], [16], [17].

Z grona potencjalnych komparatorów dla furoinianu mometazonu (produkt leczniczy Metmin[®]) wykluczono preparaty glikokortykosteroidów w postaci aerozolu donosowego, które nie są zarejestrowane w Polsce:

- flunizolid (Nasalide[®], Nasarel[®]),
- cyklezonid (Omnaris[®]),
- acetonid triamcinolonu (Nasacort[®], Nasacort AQ[®]) [16], [17].

Jednocześnie, cyklezonid oraz acetonid triamcinolonu są zarejestrowane w Polsce w innym wskazaniu klinicznym i stosowane w postaci innej niż aerozol donosowy (cyklezonid w preparacie wziewnym Alvesco[®]; acetonid triamcinolonu w postaci tabletek doustnych, a także w preparatach złożonych w

postaci kremu oraz aerozolu na skórę; flunizolid – preparat Syntaris® został wyrejestrowany, brak w produkcji) [43].

W poniższej tabeli zestawiono preparaty zawierające glikokortykosteroidy do podania donosowego zarejestrowane w Polsce w leczeniu i zapobieganiu objawom zapalenia błony śluzowej nosa oraz w leczeniu polipów nosa.

Tabela 7. Wskazania do stosowania donosowych glikokortykosteroidów dostępnych w Polsce [41], [42].

Preparat	Nazwa handlowa	Wskazania rejestracyjne	Finansowanie ze środków publicznych
furoinian mometazon	Nasometin 50 µg/dawkę donosową	- leczenie objawów sezonowego lub całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 6 lat lub powyżej; - u pacjentów, u których występują w wywiadzie objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, umiarkowane do ciężkich, zapobiegawcze leczenie mometazonem można rozpocząć do 4 tygodni przed przewidywanym początkiem okresu pylenia;	nierefundowany (aktualnie trwa proces przygotowywania analizy weryfikacyjnej AOTMIT, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Nasometin)
	Pronasal 50 µg/dawkę donosową	- leczenie polipów nosa u osób dorosłych.	nierefundowany
	Nasehaler 50 µg/dawkę donosową	- leczenie polipów nosa u osób dorosłych.	nierefundowany
	Nasonex 50 µg/dawkę donosową	- leczenie objawów sezonowego lub całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 3 lat; - u pacjentów, u których występują w wywiadzie umiarkowane do ciężkich objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, zapobiegawcze leczenie preparatem można rozpocząć do 4 tygodni przed przewidywanym początkiem okresu pylenia; - objawowe leczenie ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat; - leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku powyżej 18 lat.	nierefundowany
	Metmin 50 µg/dawkę donosową (interwencja wnioskowana)	-leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych, -leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych	nierefundowany
furoinian flutykazonu	Avamys 27,5 µg/dawkę donosową	- leczenie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.	nierefundowany
propionian flutykazonu	Fanipos 50 µg/dawkę donosową	- zapobieganie i leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa.	refundowany (poziom odpłatności - 50%, opakowanie po 120 dawek)
	Flixonase 50 µg/dawkę donosową		refundowany (poziom odpłatności - 50%, opakowanie po 120 dawek - 1 poj. 10 ml oraz opakowanie po 120 dawek - 1 but.)

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



Preparat	Nazwa handlowa	Wskazania rejestracyjne	Finansowanie ze środków publicznych
	Flixonase Nasule 400 µg/dawkę	- leczenie polipów nosa i związanej z nimi obturacji przewodów nosowych.	refundowany (poziom odpłatności - 50%, opakowanie po 28 poj.)
dipropionian beklometazonu	Beclonal Aqua 50 µg/dawkę donosową	- zapobieganie i leczenie całorocznego i sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym kataru siennego; - naczynioruchowe zapalenie błony śluzowej nosa.	nierefundowany
budezonid	Buderhin 50 µg/dawkę donosową	- leczenie całorocznego i sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa; - naczynioruchowe zapalenie błony śluzowej nosa.	nierefundowany
	Tafen Nasal 50 µg/dawkę donosową	- leczenie sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz polipów nosa u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat; - leczenie niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych.	refundowany (poziom odpłatności - 50%, opakowanie po 200 dawek)
	Tafen Nasal 32 lub 64 µg/dawkę donosową	- leczenie i zapobieganie objawom podmiotowym i przedmiotowym sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa; - leczenie objawów podmiotowych i przedmiotowych polipów nosa.	nierefundowany
	Rhinocort 32 lub 64 µg/dawkę donosową	- leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa; - leczenie całorocznego alergicznego lub niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa; - leczenie objawowe polipów nosa; - zapobieganie powstawaniu polipów nosa po ich usunięciu.	nierefundowany

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [1] należy wykonać porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Zatem przy wyborze komparatorów należy wziąć pod uwagę preparaty, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowane technologia opcjonalna) rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu.

Obecnie (styczeń 2016 rok) na wykazie leków refundowanych w Polsce, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 listopada 2015 roku [3], znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające:

- propionian flutykazonu (produkty lecznicze Flixonase® oraz Fanipos® - aerozole do nosa w dawce 50 µg/dawkę donosową, w opakowaniach po 120 dawek; produkt leczniczy Flixonase Nasule® - krople do nosa w dawce 400 µg, w opakowaniu po 28 pojemników),

- budezonid (produkt leczniczy Tafen Nasal® - aerozol do nosa w dawce 50 µg/dawkę donosową, w opakowaniu po 200 dawek).

W związku z powyższym, z grona potencjalnych komparatorów do porównania z furoinianem mometazonu wykluczono: furoinian flutykazonu (produkt leczniczy Avamys® - aerozol do nosa w dawce 27,5 µg/dawkę donosową, w opakowaniu po 120 dawek) oraz dipropionian beklometazonu (produkt leczniczy Beclonasal Aqua® - aerozol do nosa w dawce 50 µg/dawkę donosową, w opakowaniu po 200 dawek), jako preparaty glikokortykosteroidów w postaci aerozoli donosowych nierefundowane w leczeniu i zapobieganiu objawom alergicznego lub niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [41], [42].

Podsumowując, **za najbardziej odpowiednie komparatory (refundowane technologie opcjonalne) do porównania z preparatem Metmin® zawierającym furoinian mometazonu wybrano:**

- **propionian flutykazonu oraz budezonid w leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosi całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa**

Wybór ten uzasadnia się:

- standardami postępowania w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i wytycznymi opracowanymi przez ekspertów z dziedziny alergologii i laryngologii wskazującymi na donosowe GKS jako najbardziej skuteczne preparaty w analizowanych wskazaniach,
- analogicznym mechanizmem działania terapeutycznego,
- analogiczną postacią leku i sposobem podawania (aerozol do nosa, zawiesina),
- zbieżnością wskazań rejestracyjnych dotyczących stosowania,
- współfinansowaniem ze środków publicznych w Polsce w analizowanych wskazaniach.

W odniesieniu do leczenia polipów nosa, preparatami zarejestrowanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu (pozafuroinianem mometazonu) są: propionian flutykazonu oraz budezonid [41], [42]. Jedynymi preparatami aktualnie (styczeń 2016) refundowanymi w leczeniu polipów nosa pozostają: Flixonase Nasule® zawierający propionian flutykazonu w postaci kropli do nosa (w dawce 400 µg w opakowaniu po 28 pojemników) oraz Tafen Nasal® zawierający budezonid w postaci aerozolu do nosa (w dawce 50 µg/dawkę donosową w opakowaniu po 200 dawek).

Stwierdzono, że **odpowiednimi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) do porównania z furoinianem mometazonu we wskazaniu: leczenie polipów nosa, będą: budezonid stosowany w postaci aerozolu donosowego w dawce 50 µg, jak również propionian flutykazonu w postaci kropli do nosa w dawce 400 µg.**

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Ocenianymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą efekty objawowego leczenia:

- sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa:
 - zmiany nasilenia objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*; TNSS),
 - zmiany nasilenia objawów pozanosowych (ang. *Total Nonnasal Symptom Score*; TNNSS),
 - zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu (ang. *Total Symptom Score*; TSS),
- polipów nosa:
 - zmiana nasilenia objawów, głównie niedrożności nosa, oceniana subiektywnie,
 - zmiana drożności nosa oceniana za pomocą pomiarów szczytowego przepływu wdechowego przez nos (PNIF), w trakcie rynomanometrii lub innych obiektywnych badań,
 - zmiana wielkości (zmniejszenie) polipów nosa,
 - nawrót polipów nosa,
 - zmiana (powrót) powonienia,
- zarówno alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jak i polipów nosa:
 - zmiana jakości życia,
 - wpływ terapii na jakość snu i aktywność w ciągu dnia.

W ramach oceny bezpieczeństwa brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia,
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- zmiany parametrów laboratoryjnych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych preparatów.

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Do chwili obecnej (stan na: 14.01.2016) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających furoinian mometazonu w postaci aerozolu do nosa. Należy jednak zaznaczyć, że Agencja jest w trakcie przygotowywania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Nasometin®.

Niemniej, na stronie Agencji www.aotm.gov.pl odnaleziono dwie rekomendacje wydane przez Radę Konsultacyjną przy AOTMiT dotyczące propionianu flutykazonu oraz dipropionianu beklometazonu.

- Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych propionianu flutykazonu (produkt leczniczy Flixonase Nasule®) w leczeniu polipów nosa, w ramach wykazu leków refundowanych, z odpłatnością na poziomie 30%. Dowody naukowe potwierdzają efektywność kliniczną flutykazonu w zakresie wpływu na wielkość polipów błony śluzowej nosa oraz przepływ powietrza w nosie, natomiast nie wskazują jednoznacznie na jego skuteczność w zapobieganiu chirurgicznej polipektomii. Porównywalny efekt kliniczny wykazują inne glikokorykosteroidy ale flutykazon w kroplach jest jedynym dostępnym preparatem, który umożliwia uzyskanie odpowiedniego stężenia leku w miejscu powstawania polipów. Biorąc pod uwagę, że terapia miejscowa glikokorykosteroidami jest światowym standardem w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i polipów nosa, celowe jest finansowanie propionianu flutykazonu ze środków publicznych na poziomie innych GKS stosowanych w tym wskazaniu [44].
- Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych dipropionianu beklometazonu (produkt leczniczy Beclonasal Aqua®) stosowanego w zapobieganiu i leczeniu całorocznego i sezonowego alergicznego oraz naczynioruchowego nieżyty nosa, w ramach wykazu leków refundowanych. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych Rada uznała, że produkt leczniczy Beclonasal Aqua® charakteryzuje się niższą efektywnością kliniczną oraz mniejszym bezpieczeństwem stosowania od obecnych na rynku i finansowanych ze środków publicznych terapii. Wobec mnogości dostępnych produktów leczniczych w tym

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



wskazaniu, Rada nie widzi potrzeby finansowania produktu leczniczego Beclonasal Aqua® ze środków publicznych [45].

Ponadto, Rada Przejrzystości przy AOTMiT wydała w 2012 roku opinię [69] w sprawie objęcia refundacją flutykazonu w produktach leczniczych stosowanych donosowo w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

- Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych zawierających flutykazon, podawanych donosowo w nieżytach infekcyjnych i alergicznych nosa oraz nieżytach trąbki słuchowej powikłanych wysiękowym zapaleniem ucha. W uzasadnieniu Rada Przejrzystości podkreśla, że zapalenie wirusowe krtani u dzieci może stanowić zagrożenie życia, a nieżyt infekcyjny i alergiczny nosa, a zwłaszcza nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha mogą prowadzić do upośledzenia słuchu i innych powikłań – wymagają więc skutecznego leczenia, a dostępne leczenie w oparciu o zaaprobowane wskazania może nie dawać zadowalającego wyniku. Ponadto, stosowanie glikokortykoidów pozwala na skrócenie czasu leczenia i zmniejszenia kosztów leczenia w sytuacji nadkażenia bakteryjnego [69].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej tj. furoinianu mometazonu i wybranych komparatorów (propionianu flutykazonu oraz budezonidu) stosowanych w postaci do podania donosowego w leczeniu i zapobieganiu objawom alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub leczeniu polipów nosa. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana i komparatory (w postaci do podawania donosowego) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (styczeń 2016 rok).

Agencja	Substancja czynna		Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji [46]	-
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji [46]	-
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji [46]	-
Canadian Agency for Drugs and	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji [47]	-
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji [47]	-

Agencja	Substancja czynna		Rok wydania decyzji
Technologies in Health (CADTH)	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[47]	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji[48]	-
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji[48]	
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[48]	
Scottish Medicines Consortium (SMC)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji[49]	-
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji[49] (agencja rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych preparatu Avamys® zawierającego furoinian flutykazonu, w leczeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat)	(marzec 2009)
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[49]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji[50] (na chwilę obecną produkt leczniczy Nasonex® nie może być stosowany w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku 3-6 lat w ramach NHS Walii ze względu na brak dostarczenia przez producenta pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz brak ostatecznej oceny preparatu przez NICE[51].	(grudzień 2015)
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji[50]	-
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[50]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Preparat Nasonex® (furoinian mometazonu - 50 µg/dawkę) zarejestrowany jest do stosowania w: - leczeniu alergicznego, sezonowego lub całorocznego nieżyty nosa u dorosłych i dzieci powyżej 3 lat; - objawowym leczeniu polipów nosa u osób dorosłych. Agencja rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych preparatu Nasonex® (w ramach listy leków refundowanych przez <i>National Insurance</i> na poziomie 35%) w objawowym leczeniu polipowatości nosa u osób dorosłych [52].	wrzesień 2005
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Preparat Flixonase® (propionian flutykazonu - 50 µg/dawkę) zarejestrowany jest do stosowania w: - leczeniu alergicznego, sezonowego nieżyty nosa u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 4 lat; - leczeniu alergicznego, całorocznego nieżyty nosa u dorosłych i dzieci powyżej 12 lat; - leczeniu polipów nosa u osób dorosłych. Agencja rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych preparatu Flixonase® (w ramach listy leków refundowanych przez <i>National Insurance</i> na poziomie 35%) w objawowym leczeniu polipowatości nosa u osób dorosłych [53].	wrzesień 2005

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



Agencja	Substancja czynna		Rok wydania decyzji
	budezonid; <i>budesonide</i>	<p>Preparat Rhinocort® (budezonid - 64 µg/dawkę) zarejestrowany jest do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczeniu alergicznego, sezonowego lub całorocznego nieżyty nosa dorosłych i dzieci powyżej 6 lat; - objawowym leczeniu polipów nosa u osób dorosłych. <p>Agencja rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych preparatu Rhinocort® (w ramach listy leków refundowanych przez <i>National Insurance</i> na poziomie 35%) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [54]. Agencja w 2015 roku przedłużyła rejestrację preparatu Rhincort® jako leku refundowanego przez <i>National Insurance</i>, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, proponowany poziom refundacji 30%</p>	wrzesień 2005 wrzesień 2015
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji[56]	-
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji[56]	-
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[56]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji[57]	-
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji[57]	-
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[57]	-
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji[58]	-
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji[58]	-
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[58]	-
Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji[59]	-
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji[59]	-
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[59]	-
State Institute for Drug Control (SUKL)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji[60]	-
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji[60]	-
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[60]	-
The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji[61]	-
	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji[61]	-
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[61]	-
The Netherland	furoinian mometazonu; <i>mometasone furoate</i>	Brak rekomendacji[62]	-

Agencja	Substancja czynna		Rok wydania decyzji
Organisation for Health Research and Development (ZonMw)	propionian flutykazonu; <i>fluticasone propionate</i>	Brak rekomendacji[62]	-
	budezonid; <i>budesonide</i>	Brak rekomendacji[62]	-

Stosowanie i współfinansowanie ze środków publicznych donosowych glikokortykosteroidów, takich jak: furoinian mometazonu (Nasonex®), propionian flutykazonu (Flixonase®) oraz budezonid (Rhinocort®) w leczeniu objawowym polipów nosa u pacjentów dorosłych jest rekomendowane przez francuską agencję Haute Autorité de Santé (HAS) [52], [53], [54]. Ponadto, w leczeniu alergicznego, sezonowego lub całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci powyżej 6 lat agencja HAS rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych preparatu Rhinocort® zawierającego budezonid w dawce 65 µg/dawkę donosową [54].

Agencje oceny technologii medycznych: australijskie PBAC, kanadyjskie CADTH, brytyjskie NICE, szkockie SMC, walijskie AWMSG, niemieckie IQWiG, szwedzkie SBU i TLV, belgijskie KCE, czeskie SUKL, holenderskie ZonMw nie oceniały do tej pory (grudzień 2015 rok) zasadności współfinansowania ze środków publicznych preparatów donosowych zawierających furoinian mometazonu, a także propionian flutykazonu lub budezonid.

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH LEKÓW STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Substancje czynne wybrane do grona komparatorów dla ocenianej interwencji współfinansowane są ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w grupie limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa [4].

Wszystkie uwzględnione substancje czynne wpisane są do Wykazu refundowanych produktów leczniczych wydawanych świadczeniobiorcy we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wszystkie uwzględnione substancje refundowane są do poziomu 50% limitu finansowania [4].

W Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w uwzględnionej grupie limitowej (196.0) znajdują się 4 produkty, z czego:

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



1 zawiera budesonid, 3 zawierają flutykazon (2 produkty w postaci aerozola do nosa, jeden w postaci kropli do nosa - produkt Flixonase Nasule) [4].

Udział w rynku sprzedaży uwzględnionych substancji obliczono na podstawie wartości DDD poszczególnych substancji [63], liczby DDD w opakowaniu, danych refundacyjnych z września 2015 roku [64] i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Dane sprzedażowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie [63], [64].

Substancja czynna	Liczba sprzedanych opakowań (IX.2015 r.)	Liczba sprzedanych DDD (IX.2015 r.)	Udział*
Budesonid w postaci aerozolu do nosa	4 825	241 250	10,57%
Flutykazon w postaci aerozolu do nosa	61 189	1 835 670	80,43%
Flutykazon w postaci kropli do nosa	3 667	205 324	9,00%

* na podstawie sprzedaży DDD

Najwyższy udział w rynku sprzedaży uwzględnionych substancji (wyłącznie preparaty w postaci aerozolu do nosa lub kropli do nosa) ma flutykazon w postaci aerozolu do nosa (80,4%), natomiast udział w sprzedaży budesonidu i flutykazonu w postaci kropli do nosa wynosi odpowiednio 10,6% i 9,0%.

Dane kosztowe oraz refundacyjne dotyczące produktów leczniczych stosowanych w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji (pacjenci z sezonowym alergicznym lub całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub dorośli pacjenci z polipami nosa) sugerują, że:

- finansowanie analizowanych produktów leczniczych ze środków publicznych odbywa się w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach grupy limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa [4],
- wszystkie uwzględnione produkty współfinansowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [4],
- analizowane produkty lecznicze refundowane są do wysokości 50% limitu finansowania,
- wszystkie uwzględnione substancje zaliczone zostały do jednej grupy limitowej.

7.2. SUGEROWANE CENY PRODUKTU METMIN® ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI

Obecnie produkt Metmin® nie jest współfinansowany ze środków publicznych [4].

Założono, że produkt Metmin[®] będzie współfinansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa, w której współfinansowane są inne kortykosteroidy donosowe, zaliczone do grona komparatorów dla ocenianej interwencji, tj. budezonid i flutykazon [4]. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację produktu Metmin[®] we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj.:

- leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat oraz powyżej,
- leczenie polipów nosa u osób dorosłych (w wieku powyżej 18 lat).

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków[65] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

Wskazania refundacyjne produktu Metmin[®] są zbliżone do wskazań substancji współfinansowanych obecnie w grupie limitowej 196.0 (flutykazon, budezonid). Dodatkowo, mometazon cechuje się zbliżoną skutecznością kliniczną do flutykazonu i ma analogiczny mechanizm działania (obie substancje to glikokortykosteroidy do podawania donosowego). Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że wnioskowana technologia spełnia kryteria włączenia do wspólnej grupy limitowej przedstawione w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji [65]. W związku z powyższym, wysoce prawdopodobne jest wpisanie preparatu Metmin[®] do istniejącej grupy limitowej 196.0.

Produkt leczniczy Metmin[®] będzie wydawany pacjentowi po uiszczeniu opłaty w wysokości 50% limitu finansowania powiększonej o różnicę pomiędzy ceną detaliczną a limitem, podobnie jak inne preparaty współfinansowane ze środków publicznych w grupie 196.0.

Kalkulację ceny detalicznej oraz kwoty refundacji NFZ za opakowanie produktu Metmin[®], w przypadku podjęcia decyzji o jego refundacji w ramach grupy limitowej 196.0, przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3. KOSZT LEKÓW STOSOWANYCH W ANALIZOWANYCH WSKAZANIACH

Średni koszt 1 DDD poszczególnych refundowanych substancji czynnych zaliczonych do grona komparatorów określono z wykorzystaniem wielkości sprzedaży poszczególnych wariantów opakowań produktów leczniczych dostępnych w Polsce w 2016 roku[64], wielkości DDD[68] oraz informacji o cenach poszczególnych produktów[4] i przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe dane kosztowe uwzględnionych preparatów przedstawiono w rozdziale Aneks. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie preparaty w postaci aerozolu do nosa lub kropli do nosa.

Tabela 11. Koszt 1 DDD komparatorów dla ocenianej interwencji. Na podstawie[4], [64], [68].

Substancja czynna	Średni koszt DDD ważony liczbą sprzedanych opakowań		Minimalny koszt DDD określony na podstawie dostępnych na polskim rynku preparatów		Maksymalny koszt DDD określony na podstawie dostępnych na polskim rynku preparatów	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Budezonid	0,18 zł	0,18 zł	0,18 zł	0,18 zł	0,18 zł	0,18 zł
Flutykazon - łącznie^	0,37 zł	0,41 zł	0,37 zł	0,41 zł	0,37 zł	0,41 zł
Flutykazon - aerozol do nosa	0,37 zł	0,41 zł	0,37 zł	0,41 zł	0,37 zł	0,41 zł
Flutykazon - krople do nosa	0,37 zł	0,37 zł	0,37 zł	0,37 zł	0,37 zł	0,37 zł

^ preparaty w postaci aerozolu do nosa i kropli do nosa

W chwili obecnej (styczeń 2016 roku), zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta, droższą substancją czynną stosowaną w analizowanych wskazaniach jest flutykazon (średni ważony koszt 1 DDD równy odpowiednio 0,37 zł oraz 0,41 zł), przy czym z perspektywy pacjenta droższe są preparaty flutykazonu w postaci aerozolu do nosa w porównaniu z preparatem w postaci kropli do nosa.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1_04012010.pdf, styczeń 2016.
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl>, styczeń 2016.
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.86)
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Metmin®.
- [6] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, i wsp. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-43.
- [7] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63 (supl. 86): 8–160.
- [8] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3): 466-76.
- [9] Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, et al. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol.* 2009 Jul-Aug;63(4):324-30.
- [10] Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, i wsp. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2014; (1): 10-18.
- [11] Lipiec A, Samoliński B. Epidemiologia alergii i astmy – przegląd literatury. *Kształcenie Podyplomowe* 2011; Vol. III, No. 1: 9-11.
- [12] Rutkowski R, Koszyła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa - problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 348–352.
- [13] Brzoznowski W. Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżyty nosa. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3 (3): 173–180.
- [14] Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. 2012.
- [15] Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, i wsp. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2008 Feb;38(2):260-75.
- [16] Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy.* 2008 Oct;63(10):1292-300.
- [17] Trangsrud AJ, Whitaker AL, Small RE. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis. *Pharmacotherapy.* 2002 Nov;22(11):1458-67.
- [18] Postuła M, Tarchalska-Kryńska B. Bezpieczeństwo glikokortykosteroidów donosowych. *Mag. ORL* 2008, III:1-14.
- [19] Fokkens W, Lund V, Mullol J, i wsp. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012 Mar;(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
- [20] Ciprandi G. Treatment of nonallergic perennial rhinitis. *Allergy* 2004; 59 (76): 16-23.
- [21] Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the Treatment of Allergic Rhinitis and Nonallergic Rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8: 121–131.
- [22] Liberman P. Chronic nonallergic rhinitis. Serwis internetowy UptoDatea. http://www.uptodate.com/contents/chronic-nonallergic-rhinitis?source=see_link#H3
- [23] Sin B, Togias A. Pathophysiology of Allergic and Nonallergic Rhinitis. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2011; 8(1):106-114.
- [24] 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.

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, leczeniu zapobiegawczym u pacjentów z objawami sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w wywiadzie oraz w leczeniu polipów nosa.



- [25] Angier E, Willingtonb J, Scadding G, et al. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. Primary Care Respiratory Journal. 2010; 19(3): 217-222.
- [26] Grzanka A, Jarzab J, Śliwińska-Kowalska M i wsp. Wątpliwości nomenklaturowe i klasyfikacyjne niealergicznym nieżytów nosa. Otorinolaryngologia 2010, 9(2): 45-49.
- [27] Settupane R, Liberman P. Update on nonallergic rhinitis. Annals of Allergy, Asthma, & Immunology. 2001;86:494-508.
- [28] Wallace DV, Dykewicz MS. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2008;122:S1-84.
- [29] Scarupa MD, Kaliner MA. Nonallergic Rhinitis, With a Focus on Vasomotor Rhinitis Clinical Importance, Differential Diagnosis, and Effective Treatment Recommendations. WAO Journal. 2009; 2: 20-25.
- [30] Settupane RA. Rhinitis: a dose of epidemiological reality. Allergy Asthma Proc. 2003; 24: 147-154.
- [31] Settupane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. Clin. Allergy Immunol. 2007; 19: 23-34.
- [32] GLORIA. Global Resources in Allergy 2007. Allergic rhinitis. Sponsored by WAO. 1-45. www.worldallergy.org.
- [33] Molgaard E, Thomsen SF, Lund T et al. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. Allergy. 2007;62(9):1033Y1037.
- [34] Bousquet J, Fokkens W, Burney P, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GALEN paper. Allergy. 2008;63:842Y853.
- [35] Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 1999;104:301-304.
- [36] Rapiejko P. Nowoczesna farmakoterapia polipów nosa. Alergia 2005; 4 (26): 35-40.
- [37] Twarduś K, Lis G. Alergiczny i niealergiczny nieżyt nosa u dzieci: porównanie objawów klinicznych i składu cytogramu nosa. Alergia Astma Immunologia. 2010; 15 (1): 42-50.
- [38] Mastin T. Recognizing and treating non-infectious rhinitis. J Am Acad Nurse Pract2003;15:403.
- [39] Kuthan R. Glikokortykosteroidy w leczeniu polipów nosa. Farmakoterapia 2014; 21 (04): 236.
- [40] Rostkowska-Nadolska B. Patogeneza polipów nosa. Mag. ORL 2012; XI (4): 83-105.
- [41] Serwis internetowy: <http://www.lekinfo24.pl/>, styczeń 2016.
- [42] Serwis internetowy: <http://www.bartoszmowi.pl/>, styczeń 2016.
- [43] Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; <http://www.urpl.gov.pl/>, styczeń 2016.
- [44] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 18/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania propionianu flutikazonu (Flixonase Nasule®) w leczeniu polipów nosa.
- [45] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 39/12/2010 dnia 24 maja 2010 r.w sprawie zasadności finansowania preparatu beclometasone dipropionate (Beclonasal Aqua®) w zapobieganiu i leczeniu całorocznego i sezonowego alergicznego oraz naczynioruchowego nieżyty nosa, w ramach wykazu leków refundowanych.
- [46] <http://www.pbs.gov.au/>, styczeń 2016.
- [47] <https://www.cadth.ca/>, styczeń 2016.
- [48] <http://www.nice.org.uk/>, styczeń 2016.
- [49] <https://www.scottishmedicines.org.uk/>, styczeń 2016.
- [50] www.awmsg.org, styczeń 2016.
- [51] <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2894>, grudzień 2015.
- [52] Haute Autorité de Santé. NASONEX 50 microgrammes/dose, suspension pour pulverization, Nasale Flacon de 120 doses. 7 septembre 2005.
- [53] Haute Autorité de Santé. FLIXONASE 50 microgrammes/dose, suspension pour instillation nasale Flacon de 16 g.7 septembre 2005.
- [54] Haute Autorité de Santé. RHINOCORT 64 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale Flacon de 120 doses.7 septembre 2005.

- [55] Haute Autorité de Santé. RHINOCORT 64 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale Flacon de 120 doses. 16 septembre 2015.
- [56] www.iqwig.de, styczeń 2016.
- [57] www.sbu.se/en, styczeń 2016.
- [58] www.ncpe.ie, styczeń 2016.
- [59] <http://kce.fgov.be>, styczeń 2016.
- [60] www.sukl.eu, styczeń 2016.
- [61] www.tlv.se, styczeń 2016.
- [62] www.zonmw.nl/en, styczeń 2016.
- [63] Wartość DDD, ATC/DDD Index 2015, WHO, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatni dostęp: sierpień 2015 r.).
- [64] Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia; refundacja styczeń-grudzień 2014 r., www.nfz.gov.pl.
- [65] 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.
- [66] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [67] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [68] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2014, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- [69] Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2012 z dnia 27 marca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją budesonidu w produktach leczniczych podawanych w leczeniu wziewnym oraz flutikazonu w produktach leczniczych stosowanych donosowo w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- [70] Grzanka A, Jarzab J, Śliwińska-Kowalska M, i wsp. Wątpliwości nomenklaturowe i klasyfikacyjne niealergicznym nieżytów nosa. Otorinolaryngologia 2010, 9(2): 45-49.
- [71] Angier E, Willington J, Scadding G, i wsp. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. Primary Care Respiratory Journal 2010; 19(3): 217-222.
- [72] Skotnicka B. Ostre i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych u dzieci. <http://pediatria.mp.pl/choroby/laryngologia/show.html?id=75983>, lipiec 2015.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Występowanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa według badania ankietowego ECAP [9], [10].....	17
Tabela 2. Podsumowanie najważniejszych wytycznych ARIA odnośnie leczenia alergicznego nieżytu nosa [7], [8].....	23
Tabela 3. Różnicowa charakterystyka kliniczna alergicznego i niealergicznego nieżytu nosa [38].	30
Tabela 4. Czynniki mające wpływ występowanie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa [19], [40].	33
Tabela 5. Klasyfikacja polipów nosa według Stammbergera [40].	35
Tabela 6. Podsumowanie właściwości donosowych glikokortykosteroidów [7], [16], [18].	41
Tabela 7. Wskazania do stosowania donosowych glikokortykosteroidów dostępnych w Polsce [41], [42].	44
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana i komparatory (w postaci do podawania donosowego) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (styczeń 2016 rok).....	49
Tabela 9. Dane sprzedażowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie [63], [64].	53
Tabela 10. Kalkulacja ceny detalicznej produktu leczniczego Metmin [®] , w przypadku podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 196.0.	54
Tabela 11. Koszt 1 DDD komparatorów dla ocenianej interwencji. Na podstawie [4], [64], [68].	55
Tabela 12. Szczegółowe dane kosztowe refundowanych preparatów budezonidu oraz flutykazonu [4].	63

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO METMIN®

Nazwa produktu leczniczego

Metmin®, 50 mikrogramów furoinianu mometazonu/dawkę.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające przekrwienie i inne produkty stosowane miejscowo do nosa, kortykosteroidy, kod ATC: R01A D09.

Postać farmaceutyczna

Aerozol do nosa, zawiesina.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Metmin aerozol do nosa jest wskazany w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych.

Produkt leczniczy Metmin aerozol do nosa wskazany jest w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

Dawkowanie i sposób podawania

Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa

Osoby dorosłe (w tym pacjenci w podeszłym wieku) oraz dzieci w wieku 12 lat i starsi: zwykle zaleca się stosowanie dwóch dawek aerozolu (50 mikrogramów/dawkę) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka: 200 mikrogramów). Po uzyskaniu poprawy można zmniejszyć dawkę, tzn. stosować jedną dawkę aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka: 100 mikrogramów); dawka ta powinna być skuteczna w leczeniu podtrzymującym. Jeżeli poprawa jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej, tj. czterech dawek aerozolu 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 zaleca się stosowanie jednej dawki aerozolu (50 mikrogramów/dawkę) 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 leczniczego Metmin aerozol do nosa występował w ciągu 12 godzin po

Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, leczeniu zapobiegawczym u pacjentów z objawami sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w wywiadzie oraz w leczeniu polipów nosa.



podaniu pierwszej dawki; jednak w ciągu pierwszych 48 godzin po podaniu można nie uzyskać pełnego działania produktu leczniczego. Warunkiem skutecznego leczenia jest regularne stosowanie produktu leczniczego.

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawów alergicznego sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa w wywiadzie, konieczne może być rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Metmin aerozol do nosa na kilka dni przed spodziewanym początkiem okresu pylenia.

Polipy nosa

Zwykle zalecana początkowa dawka produktu leczniczego to dwie dawki (50 mikrogramów/dawkę) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka: 200 mikrogramów). Jeżeli po 5 do 6 tygodniach stosowania produktu leczniczego nie nastąpi poprawa, dobową dawkę produktu leczniczego można zwiększyć, tzn. stosować dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (całkowita dawka: 400 mikrogramów). Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Jeżeli po 5 do 6 tygodniach stosowania produktu leczniczego dwa razy na dobę nie nastąpi poprawa, należy ponownie ocenić stan pacjenta i rozważyć zmianę leczenia.

Sposób podawania

Przed podaniem pierwszej dawki należy dokładnie wstrząsnąć pojemnikiem i nacisnąć pompkę 10 razy (aż do uzyskania jednolitej dawki). Jeżeli pompka nie była używana przez 14 dni lub dłużej, przed kolejnym użyciem należy najpierw ją sprawdzić przez 2-krotne naciśnięcie pompki, aż do uzyskania jednolitej dawki.

Przed każdym użyciem należy wstrząsnąć dokładnie pojemnikiem. Po zużyciu produktu leczniczego lub po dwóch miesiącach od pierwszego użycia, butelkę należy wyrzucić.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w produkcie.

Produktu leczniczego Metmin aerozol do nosa nie należy stosować w przypadku nieleczonych miejscowych zakażeń błony śluzowej nosa, takich jak opryszczka pospolita.

Nie należy stosować kortykosteroidu donosowego u pacjentów, którzy niedawno przebyli zabiegi chirurgiczne nosa lub urazy nosa, aż do czasu zagojenia się ran, ze względu na hamujące działanie kortykosteroidów na proces gojenia ran.

Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Metmin® opisany zostanie szczegółowo w Analizie Klinicznej, w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska

*Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:*21914.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.06.2014.

*Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego:*28.08.2015.

10.2. SZCZEGÓŁOWE DANE KOSZTOWE

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane kosztowe refundowanych preparatów flutykazonu oraz budesonidu.

Tabela 12. Szczegółowe dane kosztowe refundowanych preparatów budesonidu oraz flutykazonu [4].

Substancja czynna	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit	Kwota refundacji	Zapłata pacjenta
Budesonidum	Tafen Nasal, aerozol do nosa, zawiesina, 0,05 mg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	5909990849611	9,94 zł	10,44 zł	17,50 zł	17,50 zł	8,75 zł	8,75 zł
Fluticasonum	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 poj.a 120 daw.	5909990570720	17,50 zł	18,38 zł	23,53 zł	22,30 zł	11,15 zł	12,38 zł
Fluticasonum	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 op.a 120 daw. (10 ml)	5909990933839	17,54 zł	18,42 zł	23,57 zł	22,30 zł	11,15 zł	12,42 zł
Fluticasonum	Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg*	28 poj.	5909990933822	32,40 zł	34,02 zł	41,62 zł	41,62 zł	20,81 zł	20,81 zł

* wyznacza limit refundacyjny