



**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**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, maj 2016

W odpowiedzi na korespondencję Ministra Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2016 roku (sygnatura PLR.4600.573(1).2016.MR) przesyłamy uzupełnienie odnoszące się do poszczególnych uwag zgłoszonych do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Metmin (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina)

UWAGA NR 1.

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Metmin, przekazaną Agencji przez URPL, Metmin wskazany jest do stosowania u osób dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Tymczasem ChPL załączona do wniosku refundacyjnego oraz stanowiąca aneks do analizy problemu decyzyjnego wnioskodawcy zawiera wskazanie dla populacji szerszej, tj. dzieci w wieku 3 lat i starszych. Podkreślenia wymaga fakt, iż także wskanie we wniosku dotyczy populacji szerszej (wiek ≥ 3 lata) niż wskazanie w aktualnej ChPL.

Wyjaśnienie:

Obecna treść Charakterystyki Produktu Leczniczego Metmin obejmuje wskazaniem leczenie 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 leczenie polipów nosa u osób dorosłych. Przedłożona przez Wnioskodawcę ChPL dołączona do wniosku refundacyjnego oraz stanowiąca aneks do analizy problemu decyzyjnego została zatwierdzona przez Duńską Agencję w procedurze zdecentralizowanej i druki obowiązują od dnia 26 sierpnia 2016 roku. W załączniku do niniejszego dokumentu znajduje się oficjalna decyzja Duńskiego Urzędu ds. Zdrowia i Leków wraz z tłumaczeniem przysięgłym zatwierdzająca obecna treść ChPL Metmin - poświadczona za zgodność z oryginałem przez upoważnionego radcę prawnego.

UWAGA NR 2

Przegląd systematyczny badań pierwotnych w analizie klinicznej (AK) wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających zdefiniowane kryteria selekcji (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Pominięte zostało badanie o identyfikatorze NCT00783224 w rejestrze *ClinicalTrials.gov*, mimo że zdefiniowane przez autorów analizy kryteria selekcji nie wykluczają badań, dla których nie są dostępne publikacje w postaci pełnych tekstów.

Wyjaśnienie:

Badanie o identyfikatorze NCT00783224 przedstawione w rejestrze *ClinicalTrials.gov* nie zostało włączone do niniejszej analizy ponieważ jest ono dostępne w postaci pełnego tekstu w publikacji w języku japońskim: N. Sou et. al; *Allergology & Immunology* 16(3) page 394-413, (2009.02), a zgodnie z

przyjętymi kryteriami w niniejszej analizie uwzględniano jedynie badania opublikowane w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim. Niemniej, zgodnie z sugestią analityka Agencji zdecydowano o dołączeniu wyników badania NCT00783224, które zostały przedstawione na stronie *ClinicalTrials.gov*.

Badanie o identyfikatorze NCT00783224 było badaniem randomizowanym, pojedynczo zaślepionym, w układzie równoległym i dotyczyło pacjentów z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim) w wieku ≥ 16 lat (N=351). Okres leczenia w badaniu wynosił 2 tygodnie, a zastosowane w dawki leków wynosiły **200 µg/dzień furoinianu mometazonu** podawanego raz dziennie (po dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego) oraz **200 µg/dzień propionianu flutykazonu** (po dwie dawki areozolu do każdego otworu nosowego) podawanego dwa razy dziennie. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Metmin® (50 µg, areozol do nosa, zawiesina) **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz Flixonase® (50 µg, areozol do nosa, zawiesina) **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Dodatkowo należy zaznaczyć, że w analizie klinicznej przedstawiono jedynie wyniki dotyczące bezpośredniego porównania furoinianu mometazonu względem propionianu flutykazonu, nie przedstawiono natomiast wyników dla porównania furoinianu mometazonu z placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było ogólne nasilenie objawów choroby po dwóch tygodniach leczenia oceniane względem wartości początkowych (i tylko dla tego punktu końcowego z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki na stronach rejestru *ClinicalTrials.gov*). Natomiast z zakresu profilu bezpieczeństwa ocenianymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, u których obserwowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych oraz odsetek pacjentów, u których obserwowano inne (inne niż ciężkie) działania niepożądane. Decyzja o braku możliwości przeprowadzenia metaanalizy badań dotyczących oceny efektywności klinicznej furoinianu mometazonu w bezpośrednim porównaniu do propionianu flutykazonu w leczeniu objawów całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**, **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz badania NCT00783224 została podtrzymana. Przeprowadzenie metaanalizy wyników badań **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**, **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** NCT00783224 było przeciwwskazane ze względu na różnice w definicjach analizowanych punktów końcowych, różnice w analizowanym okresie leczenia, oraz stosowanym schemacie leczenia (w badaniu NCT00783224 propionian flutykazonu podawano dwa razy dziennie, podczas gdy w badaniach **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** lek stosowany był raz dziennie). Dodatkowo należy mieć na uwadze niższą wiarygodność wyników badań pochodzących z rejestru badań klinicznych w porównaniu do wyników przedstawianych w publikacjach pełnotekstowych.

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę badania oraz populacji włączonej do badania, jak również ocenę badania w skali Jaddad oraz w skali Grade.

Tabela 1. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego NCT00783224.

Ref.	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie randomizowane					
NCT00783224	<p>Badanie z randomizacją i pojedynczym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA[^], nie określono rodzaju badania, Autorzy Analizy założyli że było to badanie typu <i>superiority</i></p> <p>Czas trwania badania: wrzesień 2005 – grudzień 2005.</p> <p>Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp.</p> <p>Ocena w skali Jaddad: 2/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 16 lat z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> furoinianometazonu, N=143.</p> <p><u>Grupa kontrolna I:</u> placebo dla furoinianometazonu, N=32.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> propionianflutykazonu, N=142.</p> <p><u>Grupa kontrolna II:</u> placebo dla propionianflutykazonu, N=34.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Pacjenci przyjmowali furoinianometazonu (200 μg/dzień) raz dziennie w postaci dwóch dawek aerozolu do każdego otworu nosowego lub placebo odpowiadające furoinianometazonu lub propionianflutykazonu (200 μg/dzień) dwa razy dziennie w postaci dwóch dawek aerozolu do każdego otworu nosowego lub placebo odpowiadające propionianowi flutykazonu.</p> <p>Okres obserwacji: 2 tygodnie.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - nasilenie ogólnych objawów nosowych (kichanie, katar, zatłany nos, swędzenie nosa) oceniane względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie,</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - nasilenie poszczególnych objawów nosowych (kichanie, katar, zatłany nos, swędzenie nosa) oceniane względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie, - ogólna poprawa stanu zdrowia, - jakość życia, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Badania nie ukończyło 3 pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, -pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność eozynofiliów w wymazie z nosa lub testu prowokacji nosowej łącznie z pozytywnym wynikiem testu skórnoalergicznego lub specyficznego testu na obecność przeciwciał klasy IgE, -pacjenci obu płci, w wieku ≥ 16 lat, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu, - pacjenci zdolni do prowadzenia codziennych zapisów objawów nosowych w dzienniczkach.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z gruźlicą lub zakażeniami dolnych dróg oddechowych jak również infekcjami otorynolaryngologicznymi, wymagające leczenia w czasie włączenia do badania oraz w trakcie randomizacji, - pacjenci z infekcjami lub ogólnoustrojowym zakażeniem grzybiczym dla których brak jest skutecznych antybiotyków, -pacjenci z nawracającymi krwawieniami z nosa, -pacjenci z owrzodzeniami przegrody nosowej, przebytą operacją nosa lub urazami nosa, -pacjenci z nadwrażliwością na steroidy i wszelkie składniki badanych leków, -pacjentki w ciąży, karmiące piersią lub pacjentki prawdopodobnie będące w ciąży lub planujące zajść w ciążę, -pacjentki z ciężką niewydolnością wątroby, serca lub z chorobami krwi, cukrzycą, nadciśnieniem lub innymi poważnymi chorobami, -pacjenci reagujący na wiele alergenów, narażeni na ich działanie w okresie od 7 dni przed randomizacją do zakończenia okresu leczenia, -pacjenci z naczynioruchowym nieżytem nosa lub eozynofiliowym nieżytem nosa, -pacjenci z innymi chorobami nosa, które mogą zakłacać ocenę skuteczności analizowanych leków, -pacjenci z chorobami powodującymi nasilenie objawów nosowych w trakcie 7 dni przed włączeniem do badania, -pacjenci stosujący wcześniej furoinianometazonu, -pacjenci stosujący wcześniej propionian flutykazonu w ciągu 28 dni poprzedzających okres wstępnej obserwacji przed rozpoczęciem badania, -pacjenci, którzy brali udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem innego produktu leczniczego w ciągu 120 dni przed otrzymaniem świadomej zgody na udział w badaniu,</p>

					<p>-pacjenci, u których stosowany wcześniej w leczeniu alergii lek nie był podawany zbyt długo przed rozpoczęciem badania analizowanym preparatem lub nie można zaprzestać stosowania wcześniejszego leku,</p> <p>-pacjenci poddawani odczulaniu,</p> <p>-pacjenci, którzy w ocenie badacza nie powinni zostać włączeni do badania.</p>
--	--	--	--	--	---

^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tabela 2. Charakterystyka populacji włączonej do badania NCT00783224.

Cecha		Grupa I N=32	Grupa II N=34	Grupa III N=143	Grupa IV N=142	Razem N=351
Wiek, n (%*) [lata]	≤20	1 (3,1)	0 (0,0)	7 (4,9)	11 (7,7)	19 (5,4)
	20-29	20 (62,5)	13 (38,2)	59 (41,3)	76 (53,5)	168 (47,9)
	30-39	11 (34,4)	16 (47,1)	54 (37,8)	33 (23,2)	114 (32,5)
	40-59	0 (0,0)	5 (14,7)	19 (13,3)	21 (14,8)	45 (12,8)
	≥60	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,8)	1 (0,7)	5 (1,4)
Płeć; n (%*)	Kobiety	20 (62,5)	24 (70,6)	99 (69,2)	87 (61,3)	230 (65,5)
	Mężczyźni	12 (37,5)	10 (29,4)	44 (30,8)	55 (38,7)	121 (34,5)

Grupa I – placebo odpowiadające furoinianowi mometazonu; Grupa II – placebo odpowiadające propionianowi flutykazonu; Grupa III – furoinian mometazonu; Grupa IV- propionian flutykazonu.

Tabela 3. Ocena w skali Jadad dla badania NCT00783224.

[ref]	NCT00783224		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest pojedynczo zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, łącznie utracono 3 pacjentów.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, nie podano opisu randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2	

Tabela 4. Ocena jakości danych z badania z randomizacją NCT00783224.

NCT00783224	
Rodzaj badania: z randomizacją, z pojedynczym zamaskowaniem próby, w układzie równoległym, typu II A, brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i> (autorzy analizy założyli, że było to badanie <i>superiority</i> względem placebo).	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, brak opisu metody zaślepienia, pojedyncze zaślepienie próby, niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu) w grupach kontrolnych.	

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki badania NCT00783224 z zakresu skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu opublikowane na stronie rejestru badań klinicznych *ClinicalTrials.gov*.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) furoinianu mometazonu względem propionianu flutykazonu; ogólnych wskaźnik objawów nosowych; NCT00783224.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=143 Średnia ± SD* (SE)	Grupa kontrolna N=142 Średnia ± SD* (SE)	MD [95% CI]*	Wartość p**
Ogólny wskaźnik objawów nosowych [^]	2	3,90 ± 2,03 (0,17)	3,69 ± 2,03 (0,17)	0,21 [-0,26; 0,68]	>0,05

Grupa badana: furoinian mometazonu. Grupa kontrolna: propionian flutykazonu. [^]Ogólny wskaźnik objawów nosowych definiowany jako suma punktów uzyskanych podczas oceny przez pacjentów każdego z objawów (zatkany nos, katar, kichanie, swędzenie nosa) za pomocą 4-punktowej skali. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie furoinianu mometazonu w porównaniu do propionianu flutykazonu wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem ogólnego wskaźnika objawów nosowych** w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Tabela 6. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) furoinianu mometazonu względem propionianu flutykazonu; NCT00783224.

Punkt końcowy	Grupa badana n (%) N=143	Grupa kontrolna n (%) N=142	RR [95% CI]*	Wartość p**
Ciężkie działania niepożądane - usuwanie zębów mądrości	0 (0,0)	1 (0,70)	0,33 [0,00; 3,79]	>0,05
Inne (nie ciężkie) działania niepożądane – zapalenie górnych dróg oddechowych	11 (7,69)	4 (2,82)	2,73 [0,94; 7,99]	>0,05

Grupa badana: furoinian mometazonu. Grupa kontrolna: propionian flutykazonu. Okres obserwacji: 2 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie furoinianu mometazonu w porównaniu do propionianu flutykazonu wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia innych (nie ciężkich) działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

UWAGA NR 3.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia) – brak jest charakterystyki badania Stokes 2004 (pozycja bibliograficzna nr 82).

Wyjaśnienie:

Charakterystyka badań w postaci tabelarycznej znajduje się w rozdz. 17.4. analizy klinicznej i obejmuje opisy: typu badania (metodologii), populacji, schematu leczenia, długości trwania okresu leczenia i obserwacji, odsetka pacjentów utraconych z badania, ocenianych punktów końcowych i szczegółowych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych (badań randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności) włączonych do analizy klinicznej tj. badań, których wyniki (w ramach porównania bezpośredniego, jak i pośredniego) stanowią podstawę wnioskowania o efektywności mometazonu względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu. Dodatkowo przedstawiono również charakterystyki pierwotnych badań dotyczących preferencji pacjentów pod względem stosowanego preparatu leczniczego. Natomiast w przypadku badania Stokes 2004 [82], nie została przedstawiona charakterystyka badania w postaci tabelarycznej, ponieważ nie było to badanie pierwotne tylko analiza zbiorcza wyników dwóch badań dotyczących preferencji pacjentów (autorzy badania Stokes 2004 nie podali danych bibliograficznych włączonych do analizy zbiorczej badań), jednak sama charakterystyka ww. badania została przedstawiona w rozdziale 9, str. 207-208. W niniejszej analizie zdecydowano o przedstawieniu wyników badań dotyczących preferencji pacjentów, ponieważ dotyczyły bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z komparatorami, jednak ich wyniki zasadniczo nie mają wpływu na efektywność kliniczną omawianych interwencji. Niemniej, zgodnie z sugestią analityka Agencji zdecydowano o dołączeniu charakterystyki badania Stokes 2004 [82] przedstawionej w formie tabelarycznej (tabela poniżej).

Ref.	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania
Badanie dotyczące preferencji pacjentów					
Stokes 2004 [82]	<p>Analiza zbiorcza dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych w układzie krzyżowym (ang. <i>cross over study</i>) przeprowadzonych według identycznego schematu, dotyczących preferencji pacjentów.</p> <p>Czas trwania badania: badanie A – sierpień 2001; Badanie B – marzec 1999-czerwiec 1999.</p> <p>Sponsor: Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ.</p>	<p>Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.</p> <p>Pacjenci (N=215) otrzymywali acetamid triamcynolonu (220 µg), propionian flutykazonu (200 µg) lub furoinian mometazonu (200 µg). Pacjentów losowo przydzielono do jednej z 6 grup różniących się kolejnością podawanych leków: 1) acetamid triamcynolonu - propionian flutykazonu - furoinian mometazonu; 2) acetamid triamcynolonu - furoinian mometazonu - propionian flutykazonu; 3) propionian flutykazonu - acetamid triamcynolonu - furoinian mometazonu; 4) propionian flutykazonu - furoinian mometazonu - acetamid triamcynolonu; 5) furoinian mometazonu-</p>	<p>-cechy sensoryczne produktu oceniane zaraz po podaniu leku lub 2-5 minut po podaniu leku (z pach, smak, posmak) oceniane za pomocą kwestionariusza <i>Nasal Spray Evaluation Questionnaire</i>, -ogólna ocena aerozolu donosowego przeprowadzana za pomocą kwestionariusza <i>Overall Nasal Spray Evaluation Questionnaire</i>, -odsetek pacjentów najbardziej preferujących dany lek, - odsetek pacjentów deklarujących całkowite przestżeganie zaleceń lekarza.</p>	Nie podano	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -dorośli pacjenci w wieku 18–70 lat z co najmniej dwu letnią historią alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (całorocznego lub sezonowego), u których występowały objawy choroby na początku badania oraz uzyskali pozytywny wynik testu skórniego dla co najmniej jednego alergenu rozpowszechnionego w obszarze geograficznym objętym badaniem.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> -pacjenci stosujący donosowe kortykosteroidy w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją, -pacjenci stosujący ogólnoustrojowe bądź miejscowe leki przeciwhistaminowe lub doustne modyfikatory leukotrienów w ciągu 48 godzin przed randomizacją, -pacjenci stosujący ogólnoustrojowe lub doustne kortykosteroidy w</p>

		<p>acetamid triamcynolonu - propionian flutykazonu; 6) furoinian mometazonu - propionian flutykazonu - acetamid triamcynolonu. Wszystkie leki podawano tego samego dnia, z 30-minutowym okresem przerwy pomiędzy poszczególnymi preparatami.</p>			<p>ciągu 2 tygodni przed randomizacją, -pacjenci stosujący jeden z badanych leków w ciągu 30 dni przed randomizacją lub kortykosteroidy w ciągu 8 tygodni przed randomizacją, -pacjenci z kandydozą jamy ustnej lub nosa, opryszczką, ostrym lub przewlekłym zapaleniem zatok, poważne trudności z oddychaniem przez nos, nadwrażliwością na kortykosteroidy lub któryś z badanych leków, z istotnymi klinicznie odchyleniami w ogólnym stanie zdrowia, -kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</p>
--	--	--	--	--	---

Tabela 7. Charakterystyka populacji włączonej do badania Stokes 2004 [82].

Cecha		Badanie A (numer protokołu 4002) N=106	Badanie B (numer protokołu 401) N=109	Razem N=215
Wiek; średnia [lata]		38,7	33,8	36,2
Wiek[^], n* (%) [lata]	≤25	22 (20,8)	28 (25,7)	50 (23,3)
	25-35	22 (20,8)	36 (33,0)	58 (27,0)
	36-45	29 (27,4)	28 (25,7)	57 (26,5)
	46-55	21 (19,8)	13 (11,9)	34 (15,8)
	>55	12 (11,3)	4 (3,7)	16 (7,4)
Płeć; n* (%)	Kobiety	64 (60,4)	53 (48,6)	117 (54,4)
	Mężczyźni	42 (39,6)	56 (51,4)	98 (45,6)
Rasa^{^^}; n* (%)	Kaukazka	94 (88,7)	105 (96,3)	199 (92,6)
	Czarna	8 (7,6)	98 (0,9)	9 (4,2)
	Azjatycka	1 (0,9)	3 (2,8)	4 (1,9)
	Hiszpanie	3 (2,8)	0 (0,0)	3 (1,4)
	Inna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

*obliczono przez Autorów analizy; [^]istotna statystycznie (p<0,05) różnica pomiędzy pacjentami z badania A a pacjentami z badania B; ^{^^}istotna statystycznie (p<0,01) różnica pomiędzy pacjentami z badania A a pacjentami z badania B.

UWAGA NR 4.

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (par. 6 ust. 1 pkt 1a). Zdaniem wnioskodawcy populacja ta jest tożsama z populacją docelową wskazaną we wniosku, jednakże w oszacowaniach zawartych w analizie uwzględniono fakt, iż [REDAKTOWANE] pacjentów stosuje mometazon we wskazaniach innych niż sezonowe alergiczne lub całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa lub polipy nosa, co wskazuje, iż populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana, jest w istocie szersza od populacji wnioskowanej.

Wyjaśnienie:

W analizie przedstawiono oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy mogą stosować wnioskowaną technologię w zarejestrowanym wskazaniu. Nie uwzględniono pacjentów, którzy mogą ją stosować we wskazaniach innych niż zarejestrowane.

Oszacowania populacji pacjentów, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię we wskazaniach zarejestrowanych oraz pozarejestrowanych przedstawiono w tabeli poniżej.

██

██

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

UWAGA NR 5.

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (par. 6 ust. 1 pkt 1c). W analizie przedstawiona została informacja, iż sprzedaż produktu Metmin w okresie lipiec 2012 r. - sierpień 2015 r. wyniosła 0 opakowań, a w związku z tym produkt ten nie jest obecnie stosowany. Informacja o sprzedanej liczbie opakowań w podanym okresie jest jednak niezgodna z danymi sprzedażowymi IMS Health Polska wykorzystanymi przez wnioskodawcę w analizie, z których wynika, iż w okresie od maja do sierpnia 2015 r. sprzedano ██████████ opakowań produktu Metmin. Oznacza to, że wnioskodawca błędnie stwierdził brak stosowania wnioskowanej technologii, a analiza nie zawiera oszacowania liczby stosującej ją pacjentów.

Wyjaśnienie:

W analizie wpływu na budżet sprzedaż Metmin uwzględniono w sprzedaży mometazonu nierefundowanego ("mometazon NR"). Na podstawie danych sprzedażowych IMS z okresu czerwiec-sierpień 2015 r. ██████████

██ Na podstawie powyższego odsetka oraz prognozowanej sprzedaży nierefundowanych produktów mometazonu (oraz liczby pacjentów) obliczono liczbę pacjentów, którzy będą stosować nierefundowany produkt Metmin (por. tabela poniżej).

██

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

