



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Metmin (furoinian mometazonu)
we wskazaniu:
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień
wydania decyzji**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.6.2016

Data ukończenia: 04.06.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Adamed Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI/ACAAI	The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and The American College of Allergy, Asthma and Immunology
AAO	American Academy of Otolaryngology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
ANN	alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
AR	analiza racjonalizacyjna
ARIA	Allergic Rhinitis Impact on Asthma
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSACI	British Society of Allergology and Clinical Immunology
BUD	budezonid
CANN	całoroczny alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
ECP	eozynofilowe białko kationowe (ang. <i>Eosinophil cationic protein</i>);
EAACI	Academy of Allergology and Clinical Immunology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FESS	chirurgiczne usunięcie polipów nosa i zatok (functional endoscopic sinus surgery)
FLU	flutykazon
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IgE	przeciwciała (immunoglobuliny) klasy E
IPCRG	International Primary Care Respiratory Group
KLRP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MOM	mometazon
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NARES	niealergiczny nieżyt nosa z zespołem eozynofilowym (ang. <i>non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome</i>)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINAR	przewlekły, nieinfekcyjny, niealergiczny nieżyt nosa (ang. <i>non-infectious, non-allergic rhinitis</i>)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNN	niealergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PN	polipy nosa
PO	poziom odpłatności
PRQLQ	kwestionariusz do oceny jakości życia w oparciu o daną chorobę (Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RQLQ	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SANN	sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
SAR	sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SiCANN	sezonowy i całoroczny nieżyt nosa
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNSS/TSS	zmiany nasilenia objawów nosowych (ang. <i>total nasal symptom score</i>)
TOSS	zmiany nasilenia objawów ocznych (ang. <i>total ocular symptom score</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	różnica średnich zmian dla metaanaliz (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.2.1. Alergiczny nieżyt nosa	14
3.2.2. Niealergiczny nieżyt nosa	17
3.2.3. Polipy nosa	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	32
3.5. Refundowane technologie medyczne	34
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	37
4. Ocena analizy klinicznej	38
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	38
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	39
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu	40
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	42
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	49
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	51
4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa	53

4.2.1.	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	53
4.2.1.1.	Wyniki analizy skuteczności	53
4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	61
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	68
4.2.2.1.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	68
4.3.	Komentarz Agencji	69
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	71
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	71
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	73
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	73
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	75
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	77
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	77
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	78
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	79
5.4.	Komentarz Agencji	79
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	80
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	84
6.4.	Komentarz Agencji	86
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	88
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	90
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	91
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	92
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	93
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	93

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	93
12. Kluczowe informacje i wnioski	94
13. Źródła.....	98
14. Załączniki.....	100

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.04.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.573.2016.MR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Metmin (furoinian mometazonu), aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę, 1 but. po 140 dawek, kod EAN 5909991141004,
- Wnioskowane wskazania:
 1. Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych.
 2. Leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%

Proponowana cena zbytu netto:

- Metmin (furoinian mometazonu), 50 µg/dawkę, 1 but. po 140 dawek –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Adamed Sp. z o.o.
Pieńków 149
05-152 Czosnów k/W-wy, Polska

Wnioskodawca:

Adamed Sp. z o.o.
Pieńków 149
05-152 Czosnów k/W-wy, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.04.2016 r., znak PLR.4600.573.2016.MR (data wpływu do AOTMiT 06.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Metmin (furoinian mometazonu), aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę, 1 but. po 140 dawek, kod EAN 5909991141004.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.04.2016 r., znak: OT.4350.6.2016.ML.8.

Pismem z dnia 27.04.2016 r., znak: PLR.573(1).2016.MR, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.05.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.573(2).2016.MR z dnia 17.05.2016 r.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerosol 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, ██████████, ██████████, Kraków, styczeń 2016
- Analiza kliniczna. Produkt leczniczy Metmin® (furoinian mometazonu, 50 µg, aerosol 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, ██████████, ██████████, Kraków, styczeń 2016
- Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Metmin® (mometazon, aerosol do nosa) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz w leczeniu polipów nosa w warunkach polskich, ██████████, ██████████, Kraków, styczeń 2016
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Metmin® (mometazon, aerosol do nosa) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, leczeniu polipów nosa w warunkach polskich, ██████████, ██████████, Kraków, styczeń 2016
- Analiza Racjonalizacyjna. Stosowanie produktu leczniczego Metmin® w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz w leczeniu polipów nosa, ██████████, ██████████, Kraków, styczeń 2016
- Uzupełnienie analityków Centrum HTA do raportu HTA dla produktu leczniczego Metmin w odpowiedzi na uwagę Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.573(1).2016.MR

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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 <u>dzieci w wieku 6 lat i starszych</u> 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. <u>dzieci w wieku 3 lat i starszych</u> . Podkreślenia wymaga fakt, iż także wskazanie we wniosku dotyczy populacji szerszej (wiek \geq 3 lata) niż wskazanie w aktualnej ChPL.	Tak	Uzupełniono. Komentarz poniżej.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych w analizie klinicznej (AKL) wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających zdefiniowane kryteria selekcji (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Pominięte zostało badanie o identyfikatorze NCT00783224 w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> , mimo że zdefiniowane przez autorów analizy kryteria selekcji nie wykluczają badań, dla których nie są dostępne publikacji w postaci pełnych tekstów.	Tak	Uzupełniono.
Przegląd systematyczny w AKL nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia) – brak jest charakterystyki badania Stokes 2004.	Tak	Uzupełniono.
W AWB nie uzasadniono, dlaczego w ramach scenariusza nowego przyjęto założenie, że po wprowadzeniu refundacji produktu Nasometin, liczebność populacji stosującej kortykosteroidy w postaci aerozolu/kropli do nosa nie ulegnie znaczącej zmianie. Ponadto Nasometin we wskazaniu sezonowe alergiczne lub całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa może być stosowany w populacji szerszej niż dotychczas refundowane kortykosteroidy, tj. od 3 roku życia (aktualnie refundowane kortykosteroidy mogą być refundowane od 4 r.ż.). Nieuwzględnienie takiej możliwości wpływa na oszacowanie populacji docelowej, zaniżając jej liczebność.	Tak	Przedstawiono uzasadnienie.

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Metmin

Zgodnie z zapisami ChPL Metmin, przekazanej do AOTMiT przez URPL 22 kwietnia 2016 r., wskazany jest on do stosowania u osób dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych w zapaleniu błony śluzowej nosa.

W piśmie stanowiącym uzupełnienie do wymagań minimalnych wnioskodawca poinformował, iż najbardziej aktualny ChPL Metmin obejmuje wskazaniem leczenie objawów sezonowego alergicznego 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. Z korespondencji prowadzonej z URPL wynika jednak, iż podmiot odpowiedzialny złożył do URPL polską wersję druków informacyjnych uwzględniających ww. zmianę porejestrycyjną dopiero 5 maja 2016 r. W dniu 17 maja 2016 r. Agencja otrzymała zaktualizowany ChPL Metmin.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Metmin (furoinian mometazonu), aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę, 1 but. po 140 dawek, kod EAN 5909991141004
Kod ATC	R01AD09
Substancja czynna	Mometazonu furoinian
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> 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*. Leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.
Dawkowanie	<p>Sezonowe alergiczne lub całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa ** <u>Osoby dorosłe (w tym pacjenci w podeszłym wieku) oraz dzieci w wieku 12 lat i starsi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dwie dawki 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. <p><u>Dzieci w wieku od 3 do 11 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jedna dawka aerozolu (50 mikrogramów/dawkę) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka: 100 mikrogramów). <p>Polipy nosa</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). 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.
Droga podania	Podanie donosowe.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mometazonu furoinian jest glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne w dawkach, w których nie działa ogólnoustrojowo.</p> <p>Prawdopodobnie głównym mechanizmem odpowiedzialnym za działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne mometazonu furoinianu jest jego zdolność do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. Mometazonu furoinian znacząco hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią. W hodowlach komórkowych mometazonu furoinian wykazywał dużą skuteczność w hamowaniu syntezy i uwalniania IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest również silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów. Ponadto jest bardzo silnym inhibitorem wytwarzania cytokin Th2, IL-4, IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+.</p>

Źródło: ChPL Metmin (ostatnia aktualizacja 26.08.2015 r.)

*Kryterium wiekowe aktualne od 26 sierpnia 2015 roku (przed aktualizacją ChPL: wskazany 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).

** U niektórych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa początek klinicznie znaczącego działania produktu leczniczego Metmin aerosol do nosa występował w ciągu 12 godzin po 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.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	05.06.2014 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zarejestrowane wskazanie jest zgodne z wnioskiem refundacyjnym. 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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	n.d.

Źródło: ChPL Metmin (ostatnia aktualizacja 26.08.2015 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Metmin we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Ocenie podlegał natomiast produkt leczniczy zawierający tę samą substancję czynną – Nasometin (furoinian mometazonu).

Rada Przejrzystości w Stanowisku nr 13/2016 z dnia 1 lutego 2016 r. w sprawie oceny leku Nasometin uznała za zasadne objęcie refundacją pod warunkiem obniżenia ceny ww. produktu leczniczego we wskazaniu leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych; w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat w ramach istniejącej grupy limitowej (196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa), jako leku wydawanego pacjentom w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 50%. Jako uzasadnienie do przedstawionej opinii Rada wskazała m.in., iż wytyczne wskazują na steroidoterapię donosową jako jedną z opcji objawowego leczenia zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci, natomiast 3 rekomendacje kliniczne dotyczące terapii polipów nosa wskazują glikokortykosteroidy podawane donosowo jako leczenie z wyboru. Nasometin cechuje największe powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, najmniejsza biodostępność (wysoka lipofilność), ale badania kliniczne były przeprowadzone na małych populacjach, w krótkim okresie obserwacji, co utrudnia ocenę bezpieczeństwa tego leku.

[Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku]

Jednocześnie Nasometin uzyskał negatywną Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 8/2016 z dnia 1 lutego 2016 r. dla objęcia refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Główną przesłanką przemawiającą za negatywną rekomendacją Prezesa był brak przedstawienia badań dla wszystkich wnioskowanych populacji.

[Rekomendacja nr 8/2016 z dnia 1 lutego 2016 Prezesa AOTMiT]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Metmin (furoinian mometazonu), 50 µg/dawkę, 1 but. po 140 dawek –
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak
------------------------------------------------	------

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	1. 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*. 2. Leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	n/d

* Kryterium wiekowe aktualne od 26 sierpnia 2015 roku (wcześniejsze kryterium: wskazany 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).

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Grupa limitowa

Włączenie leku Metmin do istniejącej grupy limitowej 196.0 wnioskodawca uzasadnia, wskazując na zbliżone wskazania wnioskowanego leku do wskazań substancji obecnie finansowanych w ramach tej grupy (budezonidu i flutykazonu), a także na jej analogiczny mechanizm działania i zbliżoną skuteczność. Analitycy Agencji uważają wybór grupy limitowej za właściwy.

Poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Metmin miałby być dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń przy poziomie odpłatności 50%. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji lek kwalifikuje się do odpłatności 50% w przypadku, gdy terapia lekiem nie wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. Opierając się na zapisach we wniosku oraz ChPL Metmin, nieżyt nosa oraz polipy nosa to choroby przewlekłe, których leczenie w zależności od wskazań rejestracyjnych może trwać od kilku tygodni do kilku miesięcy. Również eksperci ankietowani przez wnioskodawcę wskazali na stosowanie leków we wszystkich wnioskowanych wskazaniach przez więcej niż 30 dni.

Z uwagi na powyższe, Metmin nie spełnia obecnie obowiązujących kryteriów kwalifikacji do odpłatności na poziomie 50%. Ponieważ lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (miesięczny koszt stosowania przy zalecanej dawce dobowej 200 µg wynosi ok. █████ zł) i tym samym nie spełnia także kryteriów kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej, powinien on w przypadku objęcia refundacją zostać zakwalifikowany do kategorii odpłatności 30%. Należy przy tym zaznaczyć, iż niezgodny z zapisami ustawy o refundacji jest też poziom finansowania komparatorów, wynoszący 50%.

3.2. Problem zdrowotny

3.2.1. Alergiczny nieżyt nosa

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Źródło: Szczeklik 2014

Epidemiologia

Chorobowość: Alergiczny nieżyt nosa jest najczęstszą chorobą alergiczną w polskiej populacji. W ogólnopolskim badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) odnotowano, iż nieżyt nosa

ogółem występuje u ok. 37,8% dzieci w wieku 6–7 lat, 34,5% w grupie 13–14-latków, natomiast w grupie osób dorosłych u 36% (22–44 r.ż.). Średnią w całej populacji oceniono na 36%.

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

Polskie badanie epidemiologiczne (ECAP) obejmowało grupę chorych od 6. roku życia, w związku z tym brak jest danych o częstości występowania nieżytku nosa dla populacji poniżej 6. roku życia. Badanie także nie obejmowało grupy chorych od 15. do 22. roku życia oraz od 45 roku życia, w związku z tym brak jest danych epidemiologicznych dla tej populacji.

Śmiertelność: ANN nie jest związany z dużą śmiertelnością.

Źródło: Samoliński 2014, Samoliński 2009, Szczeklik 2014, Rutkowski 2008

Klasyfikacja

Podział ANN ze względu na czas trwania objawów:

- okresowy – trwający < 4 dni w tygodniu lub < 4 tyg.,
- przewlekły – trwający > 4 dni w tygodniu i > 4 tyg.

Podział ANN ze względu na nasilenie objawów:

- łagodny – nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów,
- umiarkowany lub ciężki – spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy.

Podział ANN ze względu na alergeny wywołujące objawy:

- sezonowy (okresowy) – wywołany przez alergeny sezonowe,
- całoroczny (przewlekły) – wywołany przez alergeny obecne przez cały rok.

Źródło: Szczeklik 2014

Etiologia i patogenez

a) Alergeny wziewne:

- pyłki roślin (zwłaszcza wiatropylnych) – w Polsce najczęściej pyłki traw i zbóż uprawnych, chwastów i drzew,
- alergeny roztoczy kurzu domowego i roztoczy mącznych,
- sierść, naskórek i wydzieliny (ślina, mocza) zwierząt – kota, psa, gryzoni, konia, bydła,
- grzyby (pleśnie, grzyby drożdżopodobne, grzyby wyższe),
- karaluchy (rzadko w Polsce),
- inne alergeny wziewne – figowiec benjamina (daje reakcję krzyżową z alergenami lateksu), enzymy bakteryjne stosowane w przemyśle przy wyrobie mydeł i innych detergentów.

b) Alergeny pokarmowe.

c) Alergeny zawodowe.

d) Inne (ozon, dwutlenek siarki, pyły, spaliny, dym tytoniowy, silne zapachy).

Źródło: Szczeklik 2014

Obraz kliniczny

Objawy ANN występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE.

Objawy podmiotowe: wyciek wodnistej wydzieliny z nosa; kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina; świąd nosa, często także spojówek (i zaczerwienienie), uszu, podniebienia lub gardła; upośledzenie węchu; suchość błony śluzowej jamy ustnej; niekiedy objawy ogólnoustrojowe – zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, obniżenie nastroju. Przewaga wodnistej wycieku z nosa i kichania sugeruje okresowy (sezonowy) ANN, przewaga zatkania nosa – przewlekły (całoroczny) ANN. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych.

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

Objawy występują w czasie ekspozycji na określony alergen – okresowo (np. w czasie pylenia rośliny, na której pyłek chory jest uczulony) lub całorocznie (np. u chorych uczulonych na roztocza kurzu domowego). U części chorych po wielu latach trwania ANN objawy się zmniejszają lub przemijają samoistnie. ANN wiąże się z 3–8-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy.

Źródło: Szczeklik 2014

Przebieg naturalny i rokowanie

U 60–95% chorych na ANN współistnieje alergiczne zapalenie spojówek. Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym ANN, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok. Chorzy na sezonowy/okresowy ANN w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli, a u chorych na astmę występowanie ANN pogarsza jej przebieg. Do powikłań ANN należy również rozwój polipów nosa (0,5–4,5% chorych na ANN).

Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych. U części chorych po wielu latach trwania ANN objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin).

Źródło: Szczeklik 2014

Diagnostyka

W większości przypadków rozpoznanie można ustalić na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego. U każdego chorego na ANN należy wykonać badanie w kierunku astmy.

Źródło: Szczeklik 2014

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia ANN jest zmniejszenie objawów i poprawa jakości życia pacjentów, ponieważ ANN rzutuje niekorzystnie na sytuację społeczną chorych, istotnie pogarszając jakość życia pacjentów i ich rodzin.

Źródło: Rutkowski 2008, Samoliński 2009, Szczeklik 2014

Leczenie farmakologiczne stanowi podstawową metodę leczenia, ale jej wadą jest wyłącznie objawowy charakter oddziaływania i wygasanie efektów po zakończeniu przyjmowania leków:

- Glikokortykosteroidy (GKS):
 - donosowe – beklometazon, budezonid, furoinian flutykazonu, furoinian mometazonu, propionian flutykazonu - najskuteczniejsze leki w ANN, wpływają korzystnie na wszystkie objawy choroby (także ze strony oczu); początek działania po 7–12 godz. od podania, maks. efekt do 2 tyg. Długotrwałe stosowanie GKS donosowych wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i niewielkie krwawienie z błony śluzowej nosa,
 - doustnie – można stosować przez kilka dni w bardzo ciężkim ANN, jeśli leczenie GKS donosowym i lekami przeciwhistaminowymi łącznie było nieskuteczne.
- Leki przeciwhistaminowe – H₁-blokery, które można podawać:
 - doustnie - szczególnie korzystne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek; preferuje się leki lepiej tolerowane, tj. powodujące mniejszą senność i upośledzenie koncentracji, niekardiotoksyczne, w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami,
 - donosowe –azelastyna, lewokabastyna (nieдоступna w Polsce); działają tylko w obrębie nosa, zalecane w łagodnym ANN, początek działania po 15–20 min.,
 - do worka spojówkowego –azelastyna, emedastyna, epinastyna, ketotifen, olopatadyna.
- Leki przeciwleukotrienowe: montelukast doustnie - można stosować w okresowym ANN, ale preferuje się GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.
- Kromony: kromoglikan disodowy donosowo (i do worka spojówkowego w razie objawów ocznych); mniej skuteczne niż GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.
- Leki obkurczające naczynia błony śluzowej: w celu doraźnego szybkiego zmniejszenia niedrożności nosa można zastosować:
 - donosowo (efedryna, fenylefryna, nafazolina, ksylometazolina, oksymetazolina, tetryzolina, tymazolina; nie stosować dłużej niż 5 dni ze względu na ryzyko wystąpienia polekowego nieżyty nosa),

- doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna; nie stosować u kobiet w ciąży, u chorych na nadciśnienie tętnicze, choroby serca, nadczynność tarczycy, rozrost stercza, jaskrę, choroby psychiczne, u leczonych β -blokerami i inhibitorami MAO; u wielu chorych powodują bezsenność).
- Leki przeciwocholinergiczne donosowo (w Polsce dostępny bromek ipratropium w połączeniu z ksylometazoliną) zmniejszają ilość wydzieliny, korzystne w leczeniu idiopatycznego nieżytu nosa.
- **Swoista immunoterapia alergenowa** (odczulanie): jest metodą leczenia, która ma na celu wytworzenie tolerancji immunologicznej na podawany alergen. Wywołanie tolerancji polega na przestrojeniu odpowiedzi immunologicznej: osłabieniu proalergicznego reakcji na czynnik odpowiedzialny za uczulenie i przywróceniu właściwej odpowiedzi osobom reagującym prawidłowo, a zatem niewykazujących reakcji na alergen. Uzyskanie tolerancji wyraża się złagodzeniem lub ustąpieniem objawów klinicznych podczas naturalnej ekspozycji i podczas prowokacji alergenem. Stan tolerancji uzyskuje się za pomocą wielokrotnych iniekcji, początkowo małych, stopniowo rosnących, a następnie dużych podtrzymujących dawek alergenu aplikowanego podskórnym lub podjęzykowo.

Źródło: AOTMiT-OT-4350-20/2015; Chapel 2009

3.2.2. Niealergiczny nieżyt nosa

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nieżyt nosa, który nie jest spowodowany alergią, określane jest jako niealergiczny nieżyt nosa (NNN). Postać niealergiczną nieżytu nosa określa się również mianem przewlekłego, nieinfekcyjnego, niealergicznego nieżytu nosa (ang. *non-infectious, non-allergic rhinitis*, NINAR). Jest to stan, który nie występuje sezonowo i nie towarzyszy mu swędzenie. W niealergicznym nieżycie nosa nie stwierdza się obecności IgE w surowicy.

Źródło: Szczeklik 2014, Chapel 2009

Epidemiologia

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

Źródło: Buczyłko 2009, Chapel 2009

Klasyfikacja

W niealergicznym nieżycie nosa można wyróżnić:

a) Zespoły o nieznannej etiologii:

- niealergiczny nieżyt nosa z zespołem eozynofilowym (NARES) stanowi 20% przypadków tej choroby i charakteryzuje się znaczną wydzieliną eozynofilową z nosa, negatywnymi skórnymi testami alergicznymi oraz prawidłowym poziomem IgE w surowicy. Jest też ważną przyczyną całorocznego nieżytu nosa u dzieci;
- wazomotoryczny nieżyt nosa – powstaje wskutek zaburzeń regulacji układów współczulnego i przywspółczulnego, z dominacją układu przywspółczulnego, przez co dochodzi do rozszerzenia naczyń i obrzęku błony śluzowej;
- bazofilowa/metachromatyczna choroba nosa.

b) Zespoły o znanej etiologii:

- nieżyt nosa w przebiegu przewlekłego zapalenia zatok obocznych nosa,
- infekcyjny nieżyt nosa,
- nieżyt nosa indukowany przez leki (leki przeciwnadciśnieniowe),
- nieżyt nosa związany z narażeniem na czynniki drażniące w otoczeniu,
- nieżyt nosa związany z działaniem drażniących czynników fizycznych (ciało obce), chemicznych (kurz, ozon, dwutlenek siarki, formaldehyd, dym z drewna, dym tytoniowy),
- nieżyt nosa o podłożu hormonalnym oraz nieżyt nosa w różnych stanach metabolicznych (ciąża, doustne leki antykoncepcyjne, niedoczynność tarczycy, akromegalia),
- nieżyt nosa w przebiegu zapalenia naczyń, chorób autoimmunologicznych i ziarniakowych.

c) Nieżyt nosa w przebiegu zmian strukturalnych nosa.

Źródło: Dudzisz-Śledź 2004

Etiologia i patogeneza

Patogeneza NINAR wciąż nie jest znana. Istnieją doniesienia o zidentyfikowaniu 10 genów związanych z NNN, chociaż ich rola w zapaleniu górnego odcinka dróg oddechowych jest niepewna.

Źródło: Buczyłko 2009

Obraz kliniczny

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

Źródło: Buczyłko 2009

Przebieg naturalny i rokowanie

Doniesienia dotyczące częstości występowania astmy u chorych na NNN w porównaniu z chorymi na ANN nie są jednoznaczne. Nieżyt nosa, nawet niezwiązany z alergią, jest silnym predykatorem astmy. Według badania przytoczonego w Buczyłko 2009, NAR najczęściej towarzyszy astma i zapalenie spojówek. Pacjenci z NNN częściej niż osoby z ANN mają alergię na leki, zapalenie gardła i zatok oraz pokrzywkę.

Źródło: Buczyłko 2009

Diagnostyka

Negatywny wynik testów skórnych pomaga odróżnić niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa od alergicznego.

Źródło: Szczeklik 2014

Leczenie i cele leczenia

Metodę leczenia NNN stanowi donosowe podawanie leków przeciwhistaminowych, które pozwalają na szybkie ustąpienie dolegliwości, w tym obrzęku. Od pewnego czasu postuluje się łączenie podawania azelastyny z glikokortykosteroidami donosowymi. Doniesienia na temat roli innych preparatów są znikome, więcej uwagi poświęcono jedynie lekom obkurczającym, które mogą powodować *rhinitis medicamentosa* (jednostka chorobowa związana z nadużywaniem leków obkurczających bezpośrednio na śluzówkę nosa) przy użyciu ponad 10–30 dni.

Źródło: Buczyłko 2009

3.2.3. Polipy nosa

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Źródło: Fala 2011

Epidemiologia

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

Źródło: Fala 2011; Stjärne 2007

Klasyfikacja

Klasyfikacja polipów nosa na podstawie typu komórek, które przeważają w nacieku zapalnym, jest uznana za najbardziej użyteczną. Według niej polipy nosa można podzielić na dwie grupy: polipy eozynofilowe (stanowiące 65–90% wszystkich polipów) i neutrofilowe.

Do polipów eozynofilowych należą polipy, do których rozwoju doszło bez współistniejącej wyraźnej patologii dolnych dróg oddechowych, u pacjentów z astmą oskrzelową lub nietolerancją na NLPZ, w alergicznym grzybiczym zapaleniu zatok przynosowych czy zespole Churga i Straussa.

Polipy neutrofilowe częściej występują u pacjentów z mukowiscydozą, pierwotną dyskinezą rzęskową, zespole Younga, zespołach niedoborów immunologicznych, bakteryjnym zaostrzeniu w przebiegu eozynofilowych polipów nosa, zespole Woakesa. Ponadto do polipów neutrofilowych należą polipy choanalne i antrochoanalne.

Źródło: Fala 2011

Etiologia i patogenez

Pomimo znajomości licznych mechanizmów prowadzących do rozwoju stanu zapalnego, nie ma jednoznacznej teorii wyjaśniającej sposób, w jaki dochodzi do rozwoju polipów nosa.

Dane statystyczne wykazały nieistotny związek alergii z rozwojem polipów nosa. Jednakże wskazuje się na możliwość miejscowej reakcji z nadwrażliwości Ig-E-zależnej.

Niektóre stany chorobowe, takie jak: mukowiscydoza, zapalenia bakteryjne błony śluzowej nosa, alergiczne czy grzybicze zapalenia zatok nosa, astma i nadwrażliwość na aspirynę są związane ze zwiększoną częstością występowania polipów nosa. Około 20% pacjentów chorych na mukowiscydozę i 36% z nadwrażliwością na aspirynę cierpi na polipowatość nosa.

Źródło: Fala 2011

Obraz kliniczny

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

Źródło: Fala 2011

Przebieg naturalny i rokowanie

Polipy nosa, pomimo iż są zmianami łagodnymi, mogą wiązać się z rozwojem licznych powikłań. Ich obecność może wpływać na powstanie obturacyjnego bezdechu podczas snu, na wyzwalanie kolejnych ataków astmy, czy nawracających zapaleń zatok. Do rzadkich powikłań polipów nosa należą stany zapalne oczodołu, opon mózgowych lub zakrzepica żył zaopatrujących zatoki.

Źródło: <http://otolaryngologia.mp.pl/choroby/choroby-nosa-i-zatok/show.html?id=106002> (data dostępu: 11.01.2016r.)

Diagnostyka

Badania diagnostyczne w polipach nosa obejmują m.in. wywiad, badanie przedmiotowe, czyli badanie laryngologiczne, ze szczególnym uwzględnieniem rynoskopii przedniej i tylnej oraz oceny stanu dolnych dróg oddechowych, endoskopię jam nosa i zatok przynosowych, tomografię komputerową nosa i zatok przynosowych, badanie cytologiczne, histopatologiczne, badanie słuchu, badanie olfaktometryczne, badanie spirometryczne, badanie mikrobiologiczne, ocenę nadreaktywności błony śluzowej górnych i dolnych dróg oddechowych oraz ocenę jakości życia. W przypadku podejrzenia, iż przyczyną choroby jest alergia, należy przeprowadzić diagnostykę w tym kierunku.

Źródło: Fala 2011

Leczenie

Leczeniem z wyboru jest leczenie farmakologiczne.

- Preparatami stosowanymi w leczeniu polipów są glikokortykosteroidy (GKS) w postaci sprayów, stosowane w przypadku łagodnych objawów oraz kropli w przypadkach bardziej nasilonych objawów. Wstępne leczenie powinno wynosić 3 miesiące.
- Brak osiągnięcia poprawy po zastosowaniu leczenia miejscowego jest wskazaniem do włączenia GKS doustnych. Terapia doustna powinna trwać do kilkunastu dni, nie częściej niż 3 razy w roku, preparatami krótkodziałającymi w dawkach 20–60 mg prednizonu (polipektomia farmakologiczna).

W przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego można rozważyć leczenie chirurgiczne. Według najnowszych doniesień leczenie polipów nosa z zastosowaniem GKS ma istotne znaczenie rokownicze i wśród pacjentów mających wskazania do leczenia farmakologicznego zmniejsza potrzebę interwencji chirurgicznych. Co więcej jakość życia pacjentów stosujących GKS oraz po interwencji chirurgicznej jest podobna.

Sam zabieg chirurgiczny nie ma żadnego wpływu na wywołujący polipowatość stan zapalny, pozwala jedynie na zredukowanie objawów schorzenia, polipowatość nawrotowa jest zatem bardzo częsta. Nawet po wykonaniu zabiegu radykalnego (frontoetmoidektomii zewnętrznej) u około 80% pacjentów dochodzi do nawrotu polipowatości w ciągu 6 lat po operacji. Celem zmniejszenia odsetka nawrotów zaleca się miejscowe stosowanie kortykosteroidów. Leczenie chirurgiczne polipów nosa polega na ich usunięciu (polipektomia) w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym. Zabieg ten często połączony jest z usunięciem komórek sitowych (etoidektomia). Obecnie najczęściej wykonuje się te zabiegi techniką endoskopową (FESS; z ang. *functional endoscopic sinus surgery* – chirurgiczne usunięcie polipów nosa i zatok).

Źródło: Fala 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem: sezonowe alergiczne lub całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz polipy nosa u dorosłych.

Trzech ekspertów powołało się na dane epidemiologiczne pochodzące z polskiego badania ECAP. [REDAKT] wskazał, iż SANN i CANN dotyczy 22% populacji polskiej w wieku 6–44 lata. Zdaniem jednego z ekspertów, alergiczny nieżyt nosa dotyczy 24% dzieci w wieku 6–7 lat, 30% dzieci w wieku 13–14 lat oraz 30% osób dorosłych. W opinii kolejnego eksperta ANN dotyczy 25% populacji polskiej (bez podziału na grupy wiekowe), w tym postać sezonowa 15,2% i przewlekła 13,8%. [REDAKT] podał również oszacowania dotyczące populacji z polipami nosa, które dotyczą głównie populacji po 30.–40. r.ż. wynoszące około 2–4%. Jednocześnie wskazał on, iż rocznie rozpoznaje się około 150 tys. nowych przypadków SANN i CANN. Natomiast polipy nosa rozpoznaje się u kilku – kilkunastu tysięcy pacjentów rocznie.

Analizując powyższe dane zwrócono uwagę, że eksperci nie przedstawili informacji dot. populacji dzieci poniżej 6. roku życia.

Eksperci w swoich opiniach powołują się na wyniki badania ECAP, na które również powołuje się wnioskodawca (Samoliński 2009 i Samoliński 2014), stąd informacje przedstawione przez ekspertów i w analizie wnioskodawcy są zbliżone. Z uwagi na fakt, iż eksperci nie wskazali liczebności populacji z niealergicznym nieżytem nosa dokładne oszacowanie pełnej populacji docelowej na podstawie ich opinii nie jest możliwe.

Dodatkowo wykorzystano również dane uzyskane od NFZ (otrzymane w związku z oceną leku Nasometin (furoinian mometazonu)), dotyczące pacjentów stosujących produkty lecznicze mometazon (mometasonum), budesonid (budesonidum), flutikazon (fluticasonum) oraz liczby pacjentów z rozpoznaniem J30 (naczynioruchowe zapalenie błony śluzowej nosa) i J33 (polipy nosa) według ICD-10 z wyszczególnieniem podkodów w obrębie tych rozpoznań oraz kodu J31.0 (przewlekłe zapalenie błony śluzowej jamy nosowej i gardła) w latach 2012 – 2015.

W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane przez NFZ pismem z dnia 9 stycznia 2016 r. znak: DGL.4502.14.2016.W.01353.PD dotyczące liczby pacjentów, którzy zakupili ww. leki w refundacji aptecznej w latach 2012 – 2015.

Tabela 6. Liczba pacjentów stosujących budezonid i flutykazon, którzy zakupili leki w refundacji aptecznej 2012 – 2015 (dane NFZ)

Lek	Liczba pacjentów			
	2012	2013	2014	2015 (I–VI)
Budezonid (BUD)				
Tafen Nasal 32 mcg aerozol do nosa, 0,032 mg/daw. 1 but. (120 daw.)	88	46	36	17
Tafen Nasal 64 mcg aerozol do nosa, 0,064 mg/daw. 1 but. (120 daw.)	10	8	13	4
Tafen Nasal aerozol do nosa, 0,05 mg/daw. 1 poj.a 200daw.	27 258	11 685	36 988	13 435
Razem:	27 356	11 739	37 037	13 456
Flutykazon (FLU)				
Flixonase aerozol do nosa, 0,05 mg/daw. 1 poj. a 120daw. (10ml)	120 206	81 211	102 328	bd
Fanipos aerozol do nosa, 0,05 mg/daw. 1 poj.a 60daw.	1	2	67	bd
Fanipos aerozol do nosa, 0,05 mg/daw. 120 daw. (1 poj.)	76 203	137 210	263 966	bd
Fanipos aerozol do nosa, 0,05 mg/daw. 1 poj.a 150daw.	2	3	5	bd
Flixonase Nasule krople do nosa, 0,4 mg/daw. 7 poj.	2	0	0	bd
Flixonase Nasule krople do nosa, 0,4 mg/daw. 28 poj.	5 803	1 808	10 928	bd
Razem	202 217	220 234	377 294	bd
Razem BUD + FLU	229 573	231 973	414 331	bd

bd – brak danych; mcg - mikrogramy

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż sprzedaż apteczna produktów leczniczych zawierających budezonid i flutykazonu (podobne wskazania rejestracyjne do leku Metmin (mometazon)), od 2012 do 2014 r. wzrosła prawie dwukrotnie.

Poniższa tabela prezentuje dane otrzymane z NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem J30 i J33 według ICD-10 z wyszczególnieniem podkodów w obrębie tych rozpoznań oraz kodu J31.0 w latach 2012 – 2015.

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem J30, J31.0 i J33 wraz z podkodami w latach 2012 – 2015 (dane NFZ)

Kod rozpozn.	Nazwa	Liczba pacjentów			
		2012	2013	2014	2015 (I–VI)
J30	naczynioruchowe i uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa	759 303	770 750	769 396	560 627
J30.0	naczynioruchowe zapalenie błony śluzowej nosa	48 189	47 036	42 388	29 200
J30.1	uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa spowodowane pyłkami kwiatowymi	83 249	87 723	85 400	67 516
J30.2	inne sezonowe uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa	21 363	25 702	27 008	20 348
J30.3	inne uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa	83 286	94 518	96 474	72 534

Kod rozpozn.	Nazwa	Liczba pacjentów			
		2012	2013	2014	2015 (I–VI)
J30.4	uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa, nie określone	46 413	52 265	52 989	34 425
Razem:		1 041 803	1 077 994	1 073 655	784 650
J31.0	przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa	63 759	70 763	74 675	47 269
Razem:		63 759	70 763	74 675	47 269
J33	polip nosa	27 616	26 681	26 674	16 697
J33.0	polip jamy nosowej	13 158	13 015	12 940	8 180
J33.9	polip nosa, nieokreślony	1 001	988	1 058	677
J33.1	zwyrodnienie polipowate zatok	2 093	2 282	2 521	1 588
J33.8	inne polipy zatok	1 342	1 320	1 520	980
Razem:		45 210	44 286	44 713	28 122
Łączna liczba chorych:		1 150 772	1 193 043	1 193 043	860 041

Na podstawie danych przekazanych przez NFZ w latach 2012 – 2014 zaobserwowano wzrost liczby rozpoznań u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa oraz przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa. Liczba chorych z rozpoznaniem w obrębie kodów dotyczących polipów nosa jest stała.

Łączna liczba chorych zgłaszających się do lekarza, którym podczas wizyty postawiono rozpoznanie zapalenie błony śluzowej nosa lub polipy nosa w roku 2013 nie uległa znacznemu wzrostowi (3,6%) względem roku 2012. Liczba chorych w 2014 r. jest tożsama z 2013 r., tj. 1 193 043. W roku 2014 vs 2013 zaobserwowano spadek rozpoznań naczynioruchowego zapalenia błony śluzowej nosa o ok. 5 tys. oraz jednocześnie wzrost liczby chorych z rozpoznaniem przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa o zbliżoną wartość.

Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej

Analizując dane przedstawione przez wnioskodawcę, jak i ekspertów klinicznych można zauważyć, że odsetek pacjentów z nieżytem nosa ogółem i z alergicznym nieżytem nosa w poszczególnych grupach wiekowych są podobne. Biorąc pod uwagę zbliżony odsetek zachorowalności na nieżyt nosa u dzieci od 6 roku życia jak i u osób dorosłych do 44 r.ż. (zachorowalność opisana w problemie zdrowotnym) można przypuszczać, że częstość występowania zapalenia błony śluzowej u dzieci poniżej 6. roku życia (populacja wnioskowana od 3. roku życia w nieżycie nosa) będzie podobna do częstości występowania choroby u dzieci w wieku 6 – 7 lat, prawdopodobnie podobna zależność będzie także występować w grupie chorych > 44. r. ż.

Z danych literaturowych wynika, że nieżyt nosa częściej występuje u osób z astmą. Z polskich oszacowań dotyczących częstości występowania astmy oskrzelowej u dzieci i u dorosłych wynika, że choroba ta częściej dotyka dzieci niż osoby dorosłe, odpowiednio 8,6% (95% CI: 7,7; 9,6) vs 5,4% (95% CI: 5,0; 5,8), w związku z tym ryzyko występowania chorób alergicznych w populacji osób > 44. roku życia, nie powinno zwiększać się w stosunku do grupy 22 – 44 lat.

Odnaleziono tylko jedną pracę, w której przedstawiono wyniki dot. częstości występowania choroby alergicznej w grupie dzieci od 3. do 16. roku życia. Na podstawie badania, w którym przebadano 2 988 dzieci i młodzieży oszacowano częstość występowania astmy na poziomie 8,6% (publikacja ukazała się w 1998 roku, w związku z czym można przypuszczać, że odsetek ten aktualnie jest wyższy).

Z danych otrzymanych z NFZ wynika, iż liczba pacjentów, którzy w ciągu roku kalendarzowego podczas wizyty lekarskiej ma postawione rozpoznanie zapalenie błony śluzowej nosa lub polipy nosa wynosiła w latach 2012–2014 1 150 772 – 1 193 043. Przy założeniu, że pacjenci ci są grupą, która stosuje produkty lecznicze zawierające substancje czynne budesonid i flutykazon i dokonuje zakupu tych leków w ramach refundacji aptecznej można zaobserwować, iż w ostatnich latach nastąpił znaczny wzrost wykorzystania powyższych produktów leczniczych w terapii. W latach 2012 - 2013 korzystało z nich w ramach refundacji aptecznej jedynie około 20% pacjentów, natomiast w 2014 r. odsetek ten wzrósł do około 35%.

Biorąc pod uwagę dane otrzymane od [REDACTED] (SANN i CANN dotyczy 22% populacji polskiej w wieku 6-44 lata) oraz dane GUS dot. liczebności populacji polskiej (stan w dniu 30 VI 2015 r.) można zauważyć, że tak oszacowana liczba chorych jest ponad dwukrotnie wyższa od liczby pacjentów z tymi rozpoznaniem otrzymanymi od NFZ bez względu na analizowany rok (ok. 4,5 mln). Podobnie biorąc pod uwagę dane dot. odsetka chorych z polipami nosa (2-4%), oszacowania otrzymane od eksperta względem oszacowań NFZ są od blisko 3- do prawie 6-krotnie wyższe.

Źródło: Polskie Towarzystwo Alergologiczne, *Polastma, Narodowy Program Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy*, http://www.mojaastma.org.pl/files/polastma_pl.pdf (dostęp: 24 listopada 2014 r.), Pisiewicz http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=128&return=archives, (dostęp: 21.01.2016 r.)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych¹ dotyczących leczenia nieżytów nosa i polipów nosa w dniu 10.05.2016 r.

Nieżyt nosa

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

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

Prawie wszystkie wytyczne, oprócz BSACI 2008, wskazują, że jednym ze sposobów zmniejszenia objawów alergicznego nieżyty nosa, jest unikanie kontaktu z alergenem (np. wytyczne AAAAI/ACAAI 2008 wskazują na ograniczenie wychodzenia z domu u osób z alergią na pyłki w szczycie sezonu pylenia).

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

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

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

Glikokortykosteroidy zostały wymienione we wszystkich odnalezionych wytycznych, jako jedna z metod leczenia alergicznego nieżyty nosa.

W rekomendacjach ogólnościatowych donosowy mometazon jest wymieniany jako terapia dostępna dla dzieci ≥ 2 lat. Natomiast brytyjskie rekomendacje wskazują na późniejszy wiek, w którym można rozpocząć terapię glikokortykosteroidami. Według powyższych wytycznych leczenie glikokortykosteroidami może zostać rozpoczęte > 4 r.ż. w przypadku propionianu flutykazonu; > 5 r.ż. flunizolid, izonikotynian dekometazonu z

¹ Przeprowadzono także wyszukiwanie rekomendacji na stronie Prescrire w wyniku którego odnaleziono 1 komunikat dotyczący zaburzeń psychicznych związanych ze stosowaniem sterydów podawanych w inhalacji i donosowo (szczegółowy opis został przedstawiony w rozdziale dot. bezpieczeństwa tj. 4.2.2 Informacje na podstawie innych źródeł).

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

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

Dodatkowo, według „Polskich standardów leczenia nieżytów nosa (PoSLeNN) Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego” z 2013 r. opisanych w publikacji Krzych-Fałta 2015 wskazuje się na konieczność zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego w zależności od typu alergicznego nieżytu nosa (okresowy, łagodny, przewlekły, umiarkowany, ciężki), wieku i chorób współistniejących. W przypadku dolegliwości o charakterze łagodnym i umiarkowanym wskazuje się stosowanie donosowych blokerów H₁ i/lub leków obkurczających naczynia błony śluzowej nosa lub leków przeciweukotrienowych z koniecznością kontroli po 2–4 tygodniach w grupie pacjentów z ANN o charakterze przewlekłym. Przewlekły ANN o ciężkim przebiegu wymaga stosowania zaleceń według algorytmu postępowania krok po kroku: donosowe GKS, blokery H₁ lub leki przeciweukotrienowe z kontrolą stanu zdrowia pacjenta po 2–4 tygodniach terapii. W przypadku poprawy wskazana jest terapia trwająca ponad miesiąc.

Polipy nosa

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

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Alergiczny/niealergiczny nieżyt nosa		
Stany Zjednoczone	AAO 2015	<p>Rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe jako opcję terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (przeгляд systematyczny literatury oraz panel ekspertów; rekomendacje dotyczą populacji dzieci oraz osób dorosłych)</p> <p>Mometazon – dopuszczony do obrotu na terenie USA</p> <p>Według wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • określenie nasilenia oraz częstości objawów alergicznego nieżytu nosa pozwala na lepszy dobór metody postępowania, • u pacjentów, u których wiadomo jakie alergeny wywołują objawy, można zalecić unikanie kontaktu z alergenem, • farmakoterapia (doustne leki przeciwhistaminowe II. generacji u osób, które zgłaszają świąd oraz kichanie; donosowe leki przeciwhistaminowe – jako opcja dla osób z sezonowym, całorocznym oraz epizodycznym alergicznym nieżytem nosa; glikokortykosteroidy donosowe (mometazon wymieniony jako dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych) – u pacjentów z diagnozą alergicznego nieżytu nosa, gdy objawy wpływają na jakość życia pacjenta; antagoniści receptorów leukotrienowych – nie jest zalecane jako leczenie I. rzutu). Jeżeli monoterapia nie przynosi oczekiwanych rezultatów, można zastosować politerapię, złożoną z wymienionych leków, • przy wyborze leków stosowanych w farmakoterapii dzieci należy zwrócić uwagę na zarejestrowany wiek, od którego mogą one być stosowane (np. ≥ 6 m-ca życia, czy ≥ 12 r.ż.), • immunoterapia (podjęzykowa lub podskórna) powinna być zaproponowana osobom, u których wcześniejsza farmakoterapia/kontrola czynników środowiskowych nie przyniosła wystarczającej redukcji objawów alergicznego nieżytu nosa. Immunoterapia powinna być stosowana u osób, u których według wytycznych jest to jedyna forma leczenia ANN, która może wpływać na modyfikację naturalnego przebiegu choroby alergicznej. <p><i>Źródło finansowania: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation</i></p>
Polska	KLRP 2012	<p>Rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe jako opcję terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (wytyczne dla lekarzy rodzinnych, dotyczące zarówno populacji dzieci, jak i osób dorosłych).</p> <p>Mometazon – zalecany do stosowania w leczeniu chorób alergicznych w grupie glikokortykosteroidów donosowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wg algorytmu leczenia alergicznego nieżytu nosa, we wszystkich postaciach alergicznego nieżytu nosa należy stosować: edukację, unikanie ekspozycji na alergeny, leczenie współistniejącego alergicznego zapalenia spojówek, płukanie jam nosa roztworami soli izo- i hipertonicznej, a w razie blokady nosa, doraźnie można włączyć lek obkurczający naczynia krwionośne błony śluzowej nosa, • leki, które można zastosować w farmakoterapii osób z okresowym, łagodnym alergicznym nieżytem nosa to: doustne leki przeciwhistaminowe II generacji, donosowe leki przeciwhistaminowe, lek przeciwleukotrienowy (w razie współistniejącej astmy) oraz kromony (głównie w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych wcześniej wymienionych leków), • osoby z przewlekłym (łagodnym) oraz okresowym (od umiarkowanego do ciężkiego) alergicznym nieżytem nosa mogą być leczone: glikokortykosteroidami donosowymi (preferowane), doustnymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji, donosowym lekiem przeciwhistaminowym, lekiem przeciwleukotrienowym (w razie współistniejącej astmy) oraz kromonami (głównie w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych wcześniej wymienionych leków) - kontrola po 2–4 tyg. (poprawa – utrzymanie leczenia przez miesiąc; brak poprawy – zwiększenie intensywności leczenia), • osoby z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa (od umiarkowanego do ciężkiego) mogą być leczone: glikokortykosteroidami donosowymi (preferowane), doustnymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji, lekami przeciwleukotrienowymi (w razie towarzyszącej astmy) - kontrola po 2–4 tyg. (poprawa – kontynuacja leczenia/zmniejszenie intensywności leczenia, brak poprawy – ocena stosowania się chorego do zaleceń/ocena techniki stosowania leków donosowych/diagnostyka różnicowa/konsultacje specjalistyczne/zwiększenie intensywności leczenia). <p>Wytyczne w charakterystyce leków stosowanych w leczeniu chorób alergicznych w grupie glikokortykosteroidów donosowych wymieniają mometazon, beklometazon, budezonid, propionian flutikazonu, furoinian flutyzazonu.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Wytyczne wśród form terapii alergicznego nieżytu nosa wymieniają m.in. immunoterapię swoistą (nie wskazują preferowanej drogi podania tej terapii – wymieniają drogę podskórną oraz podjęzykową). Wg wytycznych, wskazaniami do immunoterapii swoistej jest m.in.: alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek u osób, u których potwierdzono IgE-zależną etiologię schorzenia.</p> <p>Ogólne założenia diagnostyki i leczenia alergicznego nieżytu nosa u dzieci są takie same jak u osób dorosłych. Różnice wynikają z odmienności anatomicznych i czynnościowych układu oddechowego. Liczba leków możliwych do zastosowania w tej populacji jest mniejsza z powodów ograniczeń wiekowych we wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p><u>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</u></p>
Ogólnoświatowe	ARIA 2008	<p>Rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe (dipropionian beklometazonu, budezonid, cyklezonid, flunizolid, propionian flutykazonu, furoinian flutykazonu, furoinian mometazonu, acetonid triamcynolonu) jako opcję terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (sezonowy/całoroczny) - wytyczne dotyczące populacji dzieci oraz dorosłych.</p> <p>Donosowy mometazon jest wymieniany, jako terapia dostępna dla dzieci ≥ 2 lat.</p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomocne może okazać się unikanie kontaktu z alergenami, • osoby z sezonowym alergicznym nieżytem nosa oraz łagodnymi objawami powinny być leczone: doustnymi lekami przeciwhistaminowymi lub donosowymi lekami przeciwhistaminowymi i/lub lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa lub antagonistami receptorów leukotrienowych, • osoby z sezonowym alergicznym nieżytem nosa oraz umiarkowanymi lub ciężkimi objawami oraz osoby z całorocznym alergicznym nieżytem nosa i łagodnymi objawami, powinny być leczone: doustnymi lekami przeciwhistaminowymi lub donosowymi lekami przeciwhistaminowymi i/lub lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa lub donosowymi glikokortykosteroidami lub antagonistami receptorów leukotrienowych lub kromonami - po 2–4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – kontynuacja leczenia przez 1 miesiąc; pogorszenie – przejść do następnego poziomu leczenia) • osoby z całorocznym alergicznym nieżytem nosa i z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi: donosowe glikokortykosteroidy, następnie leki przeciwhistaminowe lub antagoniści receptorów leukotrienowych - po 2–4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – zmniejszanie podaży leków oraz leczenie trwające < 1 miesiąc; pogorszenie – zweryfikować diagnozę, stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, rozważenie infekcji lub innych przyczyn objawów, następnie dodanie lub zwiększenie dawki glikokortykosteroidów donosowych. W przypadku wodnistej wydzieliny z nosa dodać ipratropium, a w przypadku blokady nosa dodać lek zmniejszający przekrwienie błony śluzowej lub rozważyć krótki kurs glikokortykosteroidów doustnych, • jeżeli z objawami alergicznego nieżytu nosa współistnieją objawy zapalenia spojówek, należy rozważyć dodanie następujących leków: leki przeciwhistaminowe doustne, leki przeciwhistaminowe, kromoniany podawane do oczu lub roztwór soli podawany do oczu, • należy rozważyć zastosowanie immunoterapii alergenowej, • leczenie alergicznego nieżytu nosa u dzieci nie różni się od schematu dla osób dorosłych, z wyjątkiem tego, że w trakcie terapii tej grupy pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na działania niepożądane specyficzne dla tej grupy wiekowej. • W wytycznych wskazano, iż donosowa terapia glikokortykosteroidami jest najbardziej skuteczna w przypadku alergicznego i niealergicznego nieżytu nosa. <p>Dodatkowe informacje zawarte w rekomendacji dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku dostępności leków przeciwhistaminowych II. generacji, używanie leków przeciwhistaminowych I generacji nie jest zalecane z przyczyn dotyczących bezpieczeństwa, • stosowanie glikokortykosteroidów podawanych domięśniowo nie jest zalecane z przyczyn dotyczących bezpieczeństwa, • mimo że donosowe kromoniany są zalecane w leczeniu rozpatrywanej jednostki chorobowej, ich skuteczność jest niewielka, • doustne leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa mogą być stosowane u osób dorosłych, aczkolwiek działania niepożądane są częste, • podejmując decyzję o leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek należy wziąć pod uwagę nasilenie oraz czas trwania objawów,

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>preferencje pacjenta, skuteczność oraz koszt leczenia.</p> <p><i>Źródło finansowania: autorzy wytycznych zgłosili liczne konflikty interesów (wymienione w publikacji źródłowej)</i></p>
Wielka Brytania	BSACI 2008	<p>Rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe jako opcję terapeutyczną w leczeniu alergicznego/niealergicznego nieżytu nosa (przegląd literatury oraz opinie ekspertów; wytyczne dotyczące zarówno populacji dzieci, jak i dorosłych).</p> <p>Wytyczne wymieniają glikokortykosteroidy donosowe dopuszczone do obrotu na terenie Wielkiej Brytanii w zależności od wieku, w jakim może zostać rozpoczęte ich stosowanie (> 4 r.ż. propionian flutykazonu; > 5 r.ż. flunizolid, izon kotynian dekometazonu z chlorowodorkiem tramazolini; > 6 r.ż. furoinian mometazonu, acetonid triamcynolonu, dipropionian beklometazonu; >12 r.ż. budezonid, betametazon).</p> <p>Zalecenia dla osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doustne leki przeciwhistaminowe, nie wywołujące działania sedatywnego, w przypadku łagodnych objawów, • w przypadku niepowodzenia doustnych leków przeciwhistaminowych, nie wywołujących działania sedatywnego oraz u osób z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi zaleca się ich odstawienie i zastosowanie glikokortykosteroidów donosowych, • w przypadku niepowodzenia leczenia wymienionego w powyższych punktach, zaleca się: sprawdzenie czy pacjent przyjmuje dany lek, czy robi to prawidłowo, zwiększenie dawki oraz/lub włączenie glikokortykosteroidów doustnych, • kolejna linia leczenia zależy od tego, jakie objawy występują u danego pacjenta i które z nich są słabo kontrolowane dotychczasowym leczeniem farmakologicznym. W przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ✓ wodnistej wydzieliny z nosa - do dotychczasowego schematu leczenia dodać ipratropium, ✓ świądu/kichania - do dotychczasowego leczenia dodać lek przeciwhistaminowy, nie wywołujący działania sedatywnego, ✓ katar - do dotychczasowego leczenia dodać antagonistę receptorów leukotrienowych (jeżeli dana osoba ma współistniejącą astmę), ✓ blokada nosa - do dotychczasowego leczenia dodać (na krótki okres): leki hamujące przekrwienie błony śluzowej nosa/doustne glikokortykosteroidy lub do dotychczasowego leczenia dodać (na dłuższy okres): długodziałający, donosowy lek przeciwhistaminowy, nie wywołujący działania sedatywnego/antagonistę receptora leukotrienowego, • w przypadku niepowodzenia powyższych interwencji można rozważyć zabieg chirurgiczny (w przypadku problemów strukturalnych/infekcji) lub immunoterapię alergenową. <p>W przypadku populacji dzieci, wytyczne zaproponowały odrębny schemat leczenia alergicznego nieżytu nosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia – leki przeciwhistaminowe/sterydy donosowe, • II linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ na przekrwienie śluzówki nosa można zastosować (krótkoterminowo) glikokortykosteroidy donosowe lub leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, ✓ bromek ipratropium 0,03% w przypadku opornego na leczenie wodnistej wydzieliny z nosa, ✓ w przypadku sezonowego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego alergią na pyłki, wytyczne zalecają również zastosowanie donosowych roztworów soli, które łagodzą objawy oraz mogą wpłynąć na zmniejszenie konieczności przyjmowania leków przeciwhistaminowych, ✓ w przypadku współistniejącej astmy, odpowiednim lekiem w populacji dzieci może okazać się antagonistę receptorów leukotrienowych, ✓ immunoterapia alergenowa (wymieniono zarówno terapię podskórną, jak i podjęzykową, wskazując, że w badaniach obie metody wykazały skuteczność) – jest przeciwwskazana u dzieci z astmą. <p>W wytycznych na podstawie danych literaturowych wskazano, że mometazon i flutykazon ulegają nieznacznemu wchłanianiu ogólnoustrojowemu, w odróżnieniu od betametazonu i deksametazonu, które powinny być stosowane krótkotrwale. Długofalowe badania prowadzone nad wpływem flutykazonu, mometazonu i budezonidu na wzrost u dzieci, wykazały bezpieczeństwo powyższych leków, w przeciwieństwie do beklometazonu.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>
Stany Zjednoczone	AAAI/ACAAI 2008	<p>Rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe jako opcję terapeutyczną w leczeniu nieżytu nosa (m.in. niealergicznego nieżytu nosa oraz sezonowego alergicznego nieżytu nosa – aktualizacja wcześniejszych wytycznych opublikowanych przez tę organizację)</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Mometazon – wymieniany wśród gl kokortykosteroidów podawanych donosowo.</p> <p>Wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • un kanie kontaktu z alergenami, • farmakoterapia (doustne leki przeciwhistaminowe II. generacji – w niektórych przypadkach można zastosować mniej zalecane leki przeciwhistaminowe I. generacji; leki przeciwhistaminowe donosowe – może być traktowane jako <u>leczenie I rzutu u osób z alergicznym i niealergicznym nieżytem nosa</u>; glikokortykosteroidy doustne – krótkie, 5–7 dniowe leczenie, może być zastosowane w przypadku <u>ciężkich objawów</u> nosowych; leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa – np. pseudoefedryna; antagoniści receptorów leukotrienowych; donosowe leki antycholinergiczne – w alergicznym nieżycie nosa wpływają jedynie na ilość wydzieliny, przy stosowaniu może występować wysuszenie śluzówki nosa; donosowe glikokortykosteroidy są lekami, które wykazują największy efekt w alergicznym nieżycie nosa podczas monoterapii, wśród wszystkich leków stosowanych na to schorzenie; donosowe kromony). W przypadku niektórych substancji wskazano na ograniczenia wiekowe osób, u których mogą być stosowane. • glikokortykosteroidy mogą być użyteczne w leczeniu niektórych form <u>niealergicznego nieżyty nosa</u>, • immunoterapia alergenowa wpływa na objawy alergicznego nieżyty nosa i potencjalnie może wpływać na jego przyczynę, na zmniejszenie ryzyka uczulenia się danej osoby na inne alergeny oraz na zmniejszenie ryzyka rozwinięcia się astmy u niektórych pacjentów. <p>Według wytycznych odpowiedź kliniczna nie różni się znacząco pomiędzy glikokortykosteroidami donosowymi dostępnymi obecnie na rynku (beklometazon, propionian flutykazonu, flunizolid, triamcynolon, mometazon, budezonid, furoinian flutykazonu).</p> <p><i>Źródło finansowania: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the American College of Allergy, Asthma, and Immunology</i></p>
Ogólnoświatowe	IPCRG 2006	<p>Rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe jako opcję terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżyty nosa w podstawowej opiece zdrowotnej (opinie ekspertów)</p> <p>Wytyczne wymieniają dostępne glikokortykosteroidy donosowe: beklometazon, budezonid, flunizolid, triamcynolon, mometazon, budezonid, furoinian flut kazonu, cyklezonid.</p> <p>Wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • un kanie kontaktu z alergenem, • farmakoterapia u osób z <u>łagodnymi objawami alergicznego nieżyty nosa</u>: <ul style="list-style-type: none"> ✓ sezonowego: doustne leki przeciwhistaminowe, donosowe leki przeciwhistaminowe, leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa i/lub donosowy roztwór soli fizjologicznej, ✓ całorocznego: doustne leki przeciwhistaminowe, donosowe leki przeciwhistaminowe i/lub leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, glikokortykosteroidy donosowe, donosowy roztwór soli, kromony, antagoniści receptorów leukotrienowych (preferowane do zastosowania u osób ze współistniejącą astmą) oraz rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu ewentualnego rozpoczęcia immunoterapii alergenowej. <p>Po 2–4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – rozważyć stopniowe odstawienie leków (sezonowy ANN) lub kontynuacja leczenia przez co najmniej 1 miesiąc (całoroczny ANN) od momentu ustąpienia objawów, a następnie rozważenie stopniowego odstawienia leków; pogorszenie – zweryf kować diagnozę, stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, rozważenie infekcji lub innych przyczyn objawów, następnie zastosowanie różnych kombinacji leków lub przejście do dalszych etapów terapii (opisane w podpunkcie dotyczącym leczenia osób o umiarkowanych lub ciężkich objawach całorocznego alergicznego nieżyty nosa),</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakoterapia u osób z <u>umiarkowanymi lub ciężkimi objawami</u> alergicznego nieżyty nosa: <ul style="list-style-type: none"> ✓ sezonowego: doustne leki przeciwhistaminowe, donosowe leki przeciwhistaminowe i/lub leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, donosowy roztwór soli, glikokortykosteroidy donosowe, kromony, antagoniści receptorów leukotrienowych (preferowane do zastosowania u osób ze współistniejącą astmą) oraz rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu ewentualnego rozpoczęcia immunoterapii alergenowej ✓ całorocznego: glikokortykosteroidy donosowe, doustne leki przeciwhistaminowe, leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, donosowy roztwór soli, antagoniści receptorów leukotrienowych (preferowanych do zastosowania u pacjentów ze współistniejącą astmą) oraz rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu ewentualnego rozpoczęcia immunoterapii alergenowej <p>Po 2–4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – rozważyć stopniowe odstawienie leków (sezonowy ANN) lub kontynuacja leczenia przez co najmniej 1 miesiąc (całoroczny ANN) od momentu ustąpienia objawów, a następnie rozważenie stopniowego odstawienia leków; pogorszenie – zweryf kować diagnozę, stopień</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, rozważenie infekcji lub innych przyczyn objawów, a następnie wybór jednej lub więcej z opcji leczenia farmakologicznego).</p> <p>W całorocznym ANN ponownie, po 2–4 tyg. należy ocenić pacjenta (dodatkowo oprócz zaleceń wyżej wymienionych przy ocenie pacjenta: zwiększenie dawki glikokortykosteroidów donosowych/zastosowanie połączenia różnych opcji/skierowanie do specjalisty, w przypadku świądu/kichania – do leczenia należy dodać leki przeciwhistaminowe, w przypadku wodnistego wycieku z nosa – należy dodać ipratropium, w przypadku blokady nosa – należy dodać lek zmniejszający przekrwienie błony śluzowej nosa lub krótki kurs terapii glikokortykosteroidami doustnymi; jeżeli żaden ze schematów leczenia nie przyniósł oczekiwanych efektów, należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty).</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunoterapia alergenowa. <p>Wytyczne wskazują również, iż glikokortykosteroidy donosowe są obecnie najskuteczniejszą dostępną formą terapii w alergicznym i niealergicznym nieżyty nosa. U pacjentów z katarzem skuteczne są środki antycholinergiczne zarówno u pacjentów z alergicznym, jak i niealergicznym nieżyty nosa.</p> <p><i>Źródło finansowania: Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, EAMG, GlaxoSmithKline, Merc Sharp and Dohme, Mitsubishi Pharma, Novartis, UCB</i></p>
Polipy błony śluzowej nosa		
europejskie	EPOS 2012	<p>Rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe jako opcję terapeutyczną w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych</p> <p>Wybór schematu leczenia zależy od nasilenia objawów ocenionych za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) i badania endoskopowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodne (VAS 0–3) – w badaniu endoskopowym brak poważnej choroby błony śluzowej – glikokortykosteroidy donosowe. • Umiarkowane (VAS > 3–7) – w badaniu endoskopowym jam nosa stwierdzono chorobę błony śluzowej – glikokortykosteroidy donosowe w sprayu, w przypadku braku poprawy do rozważenia: zwiększenie dawki, krople, doksycylina. • Ciężkie (VAS > 7–10) – w badaniu endoskopowym jam nosa stwierdzono chorobę błony śluzowej – glikokortykosteroidy miejscowe (krople), glikokortykosteroidy doustne (krótki kurs). <p>W przypadku braku poprawy objawów umiarkowanych (kontrola po 3 miesiącach) i ciężkich (kontrola po 1 miesiącu) należy przeprowadzić tomografię komputerową i leczenie operacyjne. Postępowanie po operacji obejmuje kontrolę + płukanie jam nosa roztworem soli fizjologicznej + glikokortykosteroidy donosowe ± doustne ± długoterminowa antybiotykoterapia.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
brytyjskie	BSACI 2007	<p>Rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe jako opcję terapeutyczną w leczeniu zapalenia zatok przynosowych i polipowatości nosa</p> <p>Mometazon – wymieniany wśród glikokortykosteroidów podawanych donosowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci powinni zostać objęci leczeniem farmakologicznym przed operacją. • W przypadku mniejszych polipów można uzyskać odpowiedź na leczenie przy miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów, początkowo betametazon (krople donosowe). • W przypadku większych polipów stosuje się medyczną polipektomię, polegającą na podawaniu prednisolonu 0,5 mg/kg codziennie rano od 5 do 10 dni i betametazonu (krople donosowe) (dwie krople do każdego otworu nosowego trzy razy dziennie, a następnie dwa razy dziennie do wyczerpania opakowania). • Zalecana jest terapia podtrzymująca flutykazonem (krople, spray) lub mometazonem (spray) ze względu na mniejszą biodostępność tych produktów leczniczych w porównaniu z betametazonem. • Wszystkie formy stosowanych miejscowo kortykosteroidów donosowych (spray, krople) mogą opóźnić odrastanie polipów. • Proces leczenia polipów jest długotrwały. • Wykazano skuteczność leków antyleukotrienowych w leczeniu polipów nosa, jednakże brak jest badań RCT, które potwierdzałyby ich skuteczność w zapaleniu zatok przynosowych. • Leczenie chirurgiczne pozwala na usunięcie tkanki powodującej niedrożność, ale nie wpływa na ustąpienie zapalenia zatok.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<i>Źródło finansowania: brak informacji</i>
europejskie	EAACI 2005	<p>Rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe jako opcję terapeutyczną w leczeniu zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa</p> <p>Postępowanie uzależnione jest od nasilenia objawów w skali VAS (łagodne, średnie, ciężkie).</p> <p>Terapia obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe podawanie kortykosteroidów (preferowaną postacią leków są krople): <ul style="list-style-type: none"> ➢ objawy łagodne – glikokortykosteroidy w sprayu – kontrola co 6 miesięcy, ➢ objawy średnio-nasilone – glikokortykosteroidy w kroplach – kontrola co 6 miesięcy, ➢ ciężkie objawy – glikokortykosteroidy doustne 0,5 – 1,0 mg prednisolonu nie dłużej niż 3 tygodnie. Kontrola zalecana jest po 3 miesiącach. Stwierdzenie braku efektów lub pogorszenia objawów powinno skłonić do rozważenia operacji; • płukanie nosa; • leki przeciwhistaminowe u pacjentów z alergią; • unikanie kontaktu z alergenami u pacjentów z alergią. <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowiska w sprawie stosowania mometazonu w leczeniu:

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


Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według opinii ekspertów technologiami medycznymi stosowanymi obecnie w Polsce u chorych z alergicznym lub całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz z polipami nosa są glikokortykosteroidy.

Eksperci wskazali, że mometazon może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla obecnie stosowanych i refundowanych glikokortykosteroidów (aktualna praktyka kliniczna). Eksperci stwierdzili, że po wprowadzeniu do refundacji, lek Metmin nie zastąpi w istotny sposób leków obecnie stosowanych z grupy glikokortykosteroidów. ██████████ zaznaczył jednocześnie, iż furoinian mometazonu uważany jest za glikokortykosteroid o najlepszym indeksie terapeutycznym, co potwierdziła opinia dr Kołtan, w której wskazała, iż furoinian mometazonu ze względu na małą biodostępność i minimalne ryzyko powikłań jest uważany za glikokortykosteroid o najwyższym profilu bezpieczeństwa.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. Karina Jahnz – Różyk Konsultant krajowy w dziedzinie alergologii	<i>Leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy donosowe, alergenowo-swoista immunoterapia, prewencja środowiskowa, kromony, leki przeciwleukotrienowe, sporadycznie –leki obkurczające śluzówkę (na bazie pseudoefedyny.)</i>	<i>Obowiązują zasady medycyny spersonalizowanej, leczenie jest stosowane indywidualnie dla pacjenta. Glikokortykosteroidy donosowe są ważnym elementem terapii.</i>	<i>Leki przeciwhistaminowe.</i>	<i>Glikokortykosteroidy donosowe i alergenowo-swoista.</i>	<i>Powołanie się na publikacje dot. diagnostyki i leczenia we wnioskowanych wskazaniach^{^^}. Przede wszystkim zaleca się podawanie: donosowe glikokortykosteroidy (beklometazon, budezonid, flunisolid, flutazon, momertazon, tiksokortol), leki przeciwhistaminowe, leukotrieny.</i>
Dr hab. Sylwia Kołtan Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	<i>Na rynku dostępne są inne sterydy, działające miejscowo (Fluticason, Budesonid). Natomiast w zależności od rodzaju sterydu, leki różnią się nieznacznie między sobą. Różnie też są tolerowane przez pacjentów, zatem przy nietolerancji jednego, można zastosować inny preparat.</i>	<i>Wydaje mi się, że Metmin będzie raczej uzupełnieniem w leczeniu objawowym alergicznego nieżytu nosa. Może przyczynić się do ograniczenia starszych preparatów, które cechują się większą biodostępnością i przy dłuższym stosowaniu</i>	<i>Jako immunolog, nie specjalizuje się w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (ANN). Nie mam wiedzy, który preparat stosowany w leczeniu ANN jest najczęściej stosowany i najtańszy.</i>	<i>Wszystkie preparaty sterydowe, stosowane prawidłowo, miejscowo na śluzówkę nosa, wydają się bezpieczne i skuteczne. Aczkolwiek największy profil bezpieczeństwa</i>	<i>Sterydoterapia donosowa jest jedynie leczeniem objawowym. Ma też swoje ograniczenia, wynikające z działań ubocznych oraz przeciwwskazań do stosowania. W mojej opinii lepszym sposobem jest próba leczenia przyczynowego poprzez odczulanie. Niestety, nie zawsze jednak ta terapia jest możliwa do zastosowania.</i>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
		<i>mogą dawać powikłania systemowe (np. jatrogenny zespół Cushinga)</i>		<i>wydaje się mieć furoinian mometazonu ze względu na małą biodostępność i minimalne ryzyko powikłań systemowych.</i>	
	<i>Alternatywą dla glikokortykosteroidów donosowych (m.in. Metmin) są leki przeciwhistaminowe, stosowane przez 50% chorych na SiCANN. Dla chorych na PN nie ma alternatywnego leczenia.</i>	<i>Jedyną alternatywę dla preparatu Metmin w leczeniu SiCANN oraz PN są inne preparaty z grupy glikokortykosteroidów.</i>	<i>Nie znam.</i>	<i>Nie ma. Furoinian mometazonu uważany jest za preparat glikokortykosteroidowy o najlepszym indeksie terapeutycznym (TIX), tj. stosunku efektu leczniczego do bezpieczeństwa.</i>	<i>Donosowa glikokortykosteroidoterapia jest główną technologią rekomendowaną przez ekspertów światowych w dokumencie ARIA 2010 oraz polską grupę ekspertów w dokumencie POSLeNN, a także rynologów w EPOS 2012.</i>

SiCANN – sezonowy i całoroczny nieżyt nosa; PN – polipy nosa

3.5. Refundowane technologie medyczne

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę zostały zaktualizowane o dane z najbardziej aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia – z dnia 25 kwietnia 2016 r.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 48), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nieżyty nosa i/lub polipów błony śluzowej nosa są kortykosteroidy podawane donosowo.

Wskazania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną budesonid (Tafen Nasal) w pełni pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem jedynie z tą różnicą, że lek ten może być stosowany wśród pacjentów od 6. roku życia. ChPL leków zawierających flutykazon (Fanipos i Flixonase) wśród wskazań zarejestrowanych wymieniają: zapobieganie i leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, natomiast trzeci produkt leczniczy Flixonase Nasale jest wskazany do leczenia polipów nosa i związanej z nimi obturacji przewodów nosowych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. ChPL Flixonase i Fanipos nie mają dolnego ograniczenia wieku, w którym mogą być stosowane. Jednakże w ChPL Flixonase znajduje się zapis, iż stosowanie flutykazonu propionianu w leczeniu polipów nosa u dzieci i młodzieży nie jest zalecane z powodu braku wystarczających danych (dawkowanie podano dla dzieci od 4. r.ż.). W ChPL Fanipos zawarto natomiast informację, iż nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fanipos aerozol do nosa u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu wnioskowanym lub zbliżonym do wnioskowanego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Budesonidum							
Tafen Nasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową,	200 dawek	5909990849611	9,94	10,44	17,50	50%	8,75
Fluticasonum							
Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 szt. (1 but.po 120 daw.)	5909990570720	17,50	18,38	22,30	50%	12,38
Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 op.a 120 daw. (10 ml)	5909990933839	17,51	18,39	23,54	50%	12,39
Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg	28 poj. (4 sasz.po 7 poj.)	5909990933822	32,40	34,02	41,62	50%	20,81

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi i publikacją Papadopoulos 2015 w leczeniu alergicznego nieżyty nosa, oprócz glikokortykosteroidów, znajdują zastosowanie przede wszystkim doustne lub donosowe leki przeciwhistaminowe i antagoniści receptora leukotrienów. Obecnie na liście leków refundowanych znajdują się jedynie leki przeciwhistaminowe podawane doustnie o poziomie odpłatności świadczeniobiorcy wynoszącym 30%. Natomiast leki z grupy antagonistów receptora leukotrienów, podobnie jak bromek ipratropium, nie są obecnie refundowane w ANN. W alergicznym nieżycie nosa stosuje się również inne leki, jednak ich rola jest ograniczona i z tego względu informacje dotyczące ich refundacji nie zostały opisane szerzej w niniejszej analizie. Rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w polipach nosa wskazują jako formę terapii jedynie glikokortykosteroidy. Leki antyleukotrienowe zostały opisane w 1 rekomendacji (BSACI 2007) jako skuteczne, jednakże ich skuteczność nie została potwierdzona w badaniach RCT. Natomiast leki przeciwhistaminowe zalecane są jedynie u pacjentów ze współistniejącą alergią. Tym samym tabela poniżej przedstawia substancje czynne refundowane jedynie we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa.

Tabela 11. Substancje czynne refundowane we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa*

Substancja czynna	UCZ [zł] (zakres dla 1 mg)	CHB [zł] (zakres dla 1 mg)	WLF [zł] (zakres dla 1 mg)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla 1 mg)
Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym					
Cetirizinum	0,032 – 0,119	0,034 – 0,125	0,046 – 0,089	30%	0,015 – 0,089
Desloratadinum	0,065 – 0,233	0,068 – 0,244	0,090 – 0,179		0,027 – 0,166
Levocetirizini dihydrochloridum	0,071 – 0,234	0,075 – 0,246	0,093 – 0,179		0,028 – 0,189
Loratadinum	0,041 – 0,078	0,043 – 0,082	0,046 – 0,089		0,019 – 0,044

* informacje dotyczące refundacji leków przeciwhistaminowych zostały podane w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej ze względu dużą liczbę leków refundowanych w tej grupie. Wyniki zostały zaokrąglone do trzech miejsc po przecinku.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Na podstawie danych zamieszczonych na stronie internetowej Medycyny Praktycznej dotyczących indeksu leków dokonano przeglądu informacji na temat leków zawierających substancję czynną mometazon nieobjętych refundacją. Z danych tych wynika, iż obecnie dostępne w obrocie leki zawierające substancję czynną mometazon wytwarza 7 producentów, wśród nich firma Adamed, która oferuje lek Metmin w opakowaniu zawierającym 140 dawek. Ze względu na brak możliwości weryfikacji danych zaczerpniętych z portalu Medycyna Praktyczna, informacje przedstawione w tabeli mogą mieć jedynie charakter poglądowy.

Tabela 12. Leki zawierające substancję czynną mometazon dostępne na rynku

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	Cena na rynku
Eztom	aerozol do nosa, zawiesina	50 µg/dawkę	140 dawek	Glenmark	24,00 zł
Metmin			140 dawek	Adamed	31,98 zł
Momester			140 dawek	Polpharma	35,60 zł
Nasehaler			140 dawek [18 g]	Cipla	25,86 zł
Nasometin			140 dawek [18 g]	Sandoz	39,94 zł
Nasometin			60 dawek [10 g]	Sandoz	24,84 zł
Nasonex			140 dawek [18 g]	MSD Polska	39,90 zł
Pronasal			140 dawek	Teva Pharmaceuticals Polska	23,80 zł
Pronasal			280 dawek [2 × 140 dawek]	Teva Pharmaceuticals Polska	45,76 zł
Pronasal			60 dawek	Teva Pharmaceuticals Polska	23,77 zł

Źródło: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=4146> (dostęp: 12.05.2016 r.)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako technologie alternatywne dla mometazonu uwzględniono glikokortykosteroidy donosowe, które były refundowane ze środków publicznych na dzień złożenia wniosku.

Argumentację dotyczącą wyboru komparatorów przedstawiono w APD wnioskodawcy. Wybór technologii refundowanych został oparty o dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r.

Zestawienie wybranych komparatorów i kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Wskazanie	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Alergiczny/ niealergiczny nieżyt nosa	Glikokortykosteroidy podawane donosowo: <ul style="list-style-type: none"> • Budezonid • Propionian flutykazonu* 	<ul style="list-style-type: none"> • standardy postępowania w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i wytyczne opracowane przez ekspertów z dziedziny alergologii i laryngologii wskazują na donosowe GKS jako najbardziej skuteczne preparaty w analizowanych wskazaniach, • analogiczny mechanizm działania terapeutycznego, • analogiczna postać leku i sposób podawania (aerazol do nosa, zawiesina), • zbieżność wskazań rejestracyjnych dotyczących stosowania, • współfinansowanie ze środków publicznych w Polsce w analizowanych wskazaniach. 	Komparator zgodny z rekomendacjami klinicznymi.
Polipy nosa			

* we wskazaniu polipy nosa: budezonid w postaci aerozolu donosowego w dawce 50 µg i propionian flutykazonu w postaci kropli do nosa w dawce 400 µg.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca dokonał wyboru glikokortykosteroidów podawanych donosowo jako komparatorów spośród substancji czynnych, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i/lub polską praktyką kliniczną są wskazane w analizowanych wskazaniach, są zarejestrowane i refundowane w Polsce, a także mają tę samą drogę podania co wnioskowany produkt leczniczy.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (z dn. 25 kwietnia 2016 r.) finansowane ze środków publicznych w leczeniu zapalenia błony śluzowej nosa (w tym alergicznego) i/lub polipów nosa są produkty lecznicze zawierające:

- budezonid (produkt leczniczy: Tafen Nasal);
- flutykazon (produkty lecznicze: Fanipos, Flixonase, Flixonase Nasule).

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Wybrane technologie alternatywne odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, co potwierdza przegląd rekomendacji klinicznych i przekazane na prośbę Agencji opinie ekspertów. Komparatory zaproponowane w analizie wnioskodawcy są spójne z danymi dotyczącymi aktualnie refundowanych technologii (Obwieszczenie z dn. 25 kwietnia 2016 r.).

Wskazane komparatory (MOM i BUD) są tożsame z technologiami wskazanymi przez autorów analizy dot. oceny leku Nasometin zawierającego tę samą substancję czynną, w tej samej dawce oraz w tych samych wskazaniach, co technologia oceniana. Wybór komparatorów między analizami różnił się jedynie tym, że w poprzednim opracowaniu flutykazonu stanowił komparator główny a budezonid dodatkowy. Porównanie budezonid względem mometazonu uzależniono od dostępności bezpośrednich badań naukowych porównujących skuteczność ww. technologii.

W związku z tym, że wskazane komparatory w pełni odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, wybór technologii alternatywnej Agencja uważa za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Metmin, w porównaniu do:

- propionianu flutykazonu (aerozol do nosa) oraz budesonidu (aerozol do nosa) 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,
- propionianu flutykazonu (krople do nosa) oraz budesonidu (aerozol do nosa) w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Osoby dorosłe i dzieci w wieku 3 lat i starsze z objawami sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa.	Inne wskazania; objawy zarówno sezonowego, jak i całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa; pacjenci po operacyjnym usunięciu polipów nosa; populacja dziecięca w przypadku polipów nosa; populacja poniżej 3 lat w pozostałych wskazaniach; zdrowi ochotnicy; sztucznie indukowana reakcja alergiczna; populacja inna niż ludzka.	Kryteria włączenia są zgodne z aktualną ChPL technologii wnioskowanej.
	Osoby dorosłe w wieku 18 lat i starsze z polipami nosa.		
Interwencja	Metmin (furoinian mometazonu, 50 µg, aerozol do nosa, zawiesina)	Furoinian mometazonu podawany: - w połączeniu z innymi lekami, mogącymi wpływać na obserwowane efekty leczenia; - podawany w innej postaci niż aerozol.	Bez uwag.
Komparatory	Nieżył nosa: Propionian flutykazonu i budesonid w postaci aerosolu do nosa.	-	Włączano badania bez względu na dawkę leków podawanych w badaniach.
	Polipy nosa: Propionian flutykazonu (krople do nosa) i budesonid (aerozol do nosa).		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>Nieżyt nosa:</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Zmiana nasilenia objawów nosowych;</p> <p>Zmiana nasilenia objawów pozanosowych;</p> <p>Zmiana ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in. uczucie zatkania nosa / niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu;</p> <p>Zmiana jakości życia;</p> <p>Wpływ terapii na jakość snu i aktywność w ciągu dnia.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>	Właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, efektywność kosztowa.	Bez uwag.
	<p>Polipy nosa</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Zmiana nasilenia objawów, głównie niedrożności nosa ocenianą subiektywnie;</p> <p>Zmiana drożności nosa oceniania za pomocą pomiarów szczytowego przepływu wdechowego przez nos, w trakcie rynotenoterapii lub innych obiektywnych badań;</p> <p>Zmiana wielkości polipów nosa;</p> <p>Nawrót polipów nosa;</p> <p>Zmiana (powrót) powonienia;</p> <p>Zmiana jakości życia,</p> <p>Wpływ terapii na jakość snu i aktywność w ciągu dnia;</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>		
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań, badania o niższej wiarygodności.	Artykuły poglądowe; badania będące kontynuacjami badań, analizami zbiorczymi lub opracowaniami wtórnymi dotyczącymi wyników badań z zastosowaniem komparatorów; abstrakty publikacji potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego.	Bez uwag.
Inne	Prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.	-	Bez uwag.

Komentarz Agencji

W AKL zaplanowano, iż w przypadku braku badań, które porównywałyby bezpośrednio skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania furoinianu mometazonu w porównaniu z wybranymi komparatorami do analizy zostaną włączone badania umożliwiające przeprowadzenie porównań pośrednich. Natomiast w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich i pośrednich z wybranymi komparatorami planowano włączyć badania, w których technologia wnioskowana zostałaaby porównana z naturalnym przebiegiem choroby.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library. Przeszukano również źródła inne niż bazy informacji medycznej, tj.: rejestry badań klinicznych (m.in. ClinicalTrials.gov). Natomiast przeglądu systematyczne dodatkowo wyszukiwano na stronach Centre for

Reviews and Dissemination, NICE, INAHTA, EMA oraz Health Canada. Dodatkowo, pierwotne badania kliniczne oraz opracowania wtórne były wyszukiwane w referencjach odnalezionych wcześniej opracowań. Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Wnioskodawca wskazał, iż wyszukiwanie dla analizowanej interwencji prowadzono w okresie od 17.12.2015 do 7.01.2016 r.

Strategia wyszukiwania wnioskodawcy była odpowiednio czuła, co zostało zweryfikowane podczas kontrolnego wyszukiwania przez Agencję. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych kwerend (uwzględniono słowa kluczowe dot. problemu zdrowotnego, interwencji oraz komparatorów).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących leku. Przeszukania zostały przeprowadzone dnia 20.04.2015 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Zidentyfikowano natomiast dodatkowe badanie o identyfikatorze NCT00783224 przedstawione w rejestrze ClinicalTrials.gov, o czym wnioskodawca został poinformowany w związku z niespełnieniem przez analizy wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wyjaśnił, że z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia badania do przeglądu systematycznego pod względem języka publikacji (badanie w języku japońskim) nie zostało ono włączone do analizy. Jednakże wnioskodawca dołączył wyniki badania NCT00783224.

Wnioskodawca dokonał także przeszukania dodatkowych baz naukowych w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, m.in: EMA, NICE, Trip Database, FDA i URPL (szczegółowy wykaz przeszukanych baz znajduje się na str. 309 - 310 AKL wnioskodawcy).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu

Wnioskodawca przeprowadził analizę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii zarówno z zastosowaniem porównań bezpośrednich, jak i pośrednich.

Odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W przypadku pozostałych wskazań, nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z wybranymi komparatorami. Z tego względu rozważono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego względem wspólnego komparatora – placebo. Przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe dla wskazania leczenia objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i leczenia polipów nosa. W przypadku całorocznego niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa nie przeprowadzono pośredniego porównania, ze względu na brak wspólnych punktów końcowych. Tym samym wnioskodawca zdecydował o przedstawieniu dla powyższego wskazania zestawienia wyników odrębnych badań klinicznych, bez wskazania ilościowych wskaźników różnic. Ostatecznie do analizy włączono 55 badań RCT.

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych wnioskodawcy dotyczących populacji pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa:

- a) populacja pacjentów z całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa (CNN):
 - całoroczne alergiczne - do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono **6** badań bezpośrednio porównujące lek wnioskowany z komparatorami:
 - porównania MOM vs FLU – 3 RCT (Mak 2013, Mandl 1997, Gupta 2004, NCT00783224)
 - porównanie MOM vs BUD – 2 RCT (Naclerio 2003, Bende 2002)
 - całoroczne niealergiczne – nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną MOM vs FLU i BUD. Zidentyfikowano natomiast **4** badania rozpatrywane w kontekście porównania pośredniego:
 - MOM vs PLC – 1 RCT

- FLU vs PLC – 2 RCT
 - BUD vs PLC – 1 RCT
- b) populacja pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa - nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną MOM vs FLU i vs BUD we wnioskowanej populacji. Zidentyfikowano natomiast 53 badania, które rozpatrywano pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego i do ostatecznej analizy włączono **37** badań:
- MOM vs PLC – 10 RCT
 - FLU vs PLC – 17 RCT
 - BUD vs PLC – 10 RCT

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących populacji pacjentów z polipami nosa – nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących MOM vs FLU i vs BUD w populacji dorosłych pacjentów z polipami nosa. Zidentyfikowano natomiast 10 badań, które rozpatrywano pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, ostatecznie do analizy włączono **8** badań:

- MOM vs PLC – 3 RCT
- FLU vs PLC – 2 RCT
- BUD (w postaci kropli) vs PLC – 3 RCT

Dodatkowo w wyniku przeglądu w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badań o niższej wiarygodności: 3 prospektywne badania otwarte bez grupy kontrolnej, 1 badanie przekrojowe, 1 prospektywne badanie z grupą kontrolną, 4 badania bezpośrednio porównujące furoinian mometazonu względem komparatorów w zakresie preferencji pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i 1 analizę zbiorczą dotyczącą preferencji pacjentów. Dodatkowo wnioskodawca odnalazł 4 nieopublikowane badania na stronie rejestru badań klinicznych www.clinicaltrials.gov, które dotyczyły jedynie stosowania furoinianu mometazonu. Wyniki powyższych badań nie zostały omówione w niniejszej analizie (dostępne wyniki dla 1 badania w formie abstraktu konferencyjnego).

Z punktu widzenia ocenianego problemu decyzyjnego uznano za niezasadne przytaczanie w ramach analizy weryfikacyjnej wszystkich badań włączonych przez wnioskodawcę w AKL, z których część w opinii Agencji znacznie odbiega od przyjętego celu analizy (badania porównujące z placebo, przy braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego). W związku z tym, że część z nich nie wnosi kluczowych informacji do podjęcia decyzji o refundacji preparatu, a także w celu zachowania przejrzystości dokumentu, nie zostały one uwzględnione w AWA.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych do AKL wnioskodawcy, które bezpośrednio porównują MOM vs FLU i BUD. Charakterystyka badań włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego, oceniające skuteczność MOM vs PLC i komparatorów FLU vs PLC i BUD vs PLC oraz zestawienia wyników została przedstawiona w niniejszej analizie skrótowo. Szczegółowy opis powyższych badań znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 17.4.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – MOM vs FLU oraz MOM vs BUD (porównanie bezpośrednie)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa – populacja osób dorosłych			
MOM vs FLU			
<p>Mandl 1997 <u>Źródło finansowania:</u> Grant z Schering-Plough Research Institute</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe (25 ośrodków): Kanada, Ameryka i Europa, - badanie randomizowane (randomizacja generowana komputerowo), - hipoteza - brak informacji, - podwójnie pozorowana próba (<i>double dummy</i>)*, grupy równoległe - Jadad 5/5, - brak informacji czy analiza była przeprowadzona jako <i>ITT</i> czy <i>PP</i> - okres leczenia – 12 tygodni (okres obserwacji 13 tygodni)**, - interwencja (spray do nosa): <u>Grupa 1:</u> mometazon (MOM) 200 mcg rano <u>Grupa 2:</u> flutykazon (FLU) 200 mcg rano <u>Grupa 3:</u> placebo 200 mcg rano Leczenie doraźne: Tabletki loratadyny (10 mg) stosowane były raz dziennie w sytuacjach, gdy konieczne było złagodzenie kataru i towarzyszących mu objawów 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci \geq 12 r.ż.; - co najmniej 2-letnia historia CANN w stopniu nasilenia umiarkowanym lub ciężkim i objawy aktywnej choroby na etapie screeningu oraz wizyty wyjściowej; - pozytywne wyniki testów skórnych na alergeny całoroczne; - kobiety w okresie menopauzy, po chirurgicznej sterylizacji, bądź stosujące antykoncepcje w okresie minimum 3 miesięcy przed terapią. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wykluczono pacjentów, których historia choroby wskazywała na możliwość wystąpienia istotnych klinicznie zaostrzeń objawów na skutek działania sezonowych alergenów; - kobiety, które były w wieku rozrodczym i nie stosowały medycznie akceptowanych form antykoncepcji przez co najmniej trzy miesiące przed okresem screeningu; - kobiety w ciąży, karmiące piersią lub niedojrzałe płciowo (przed pierwszą miesiączką); - pacjenci wymagający terapii kortykosteroidami (wziewnymi i systemowymi); - infekcje górnych dróg oddechowych i zatok wymagające antybiotykoterapii w ciągu 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania; - pacjenci chorujący w przeszłości na zaciętą podtorebkową tylną; - pacjenci z jakimikolwiek innymi schorzeniami mogącymi zakłócać badanie lub wymagającymi leczenia mogącego zakłócać badanie; - stosowanie kortykosteroidów do nosa lub oczu w okresie 2 tygodnie przed wizytą screeningową; w inhalatorze, doustnie lub dożylnie w okresie 1 miesiąca wizytą screeningową; domięśniowo lub śródstawowo w okresie 3 miesięcy wizytą screeningową; lub wysokie dawki podawanych miejscowo kortykosteroidów w okresie miesiąca od rozpoczęcia badania. <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu[^] – 550 pacjentów (w badaniu</u></p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - nasilenie objawów nosowych w okresie pierwszych 15 dni terapii, ^{^^}.</p> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy</u> - nasilenie objawów nosowych oceniane w interwałach czasowych długości 15 dni, począwszy od 15-ego dnia terapii, - nasilenie indywidualnych i mieszanych objawów nosowych, - liczba dni wolnych od objawów, - ogólna ocena ogólnej kondycji pacjenta oraz odpowiedzi na leczenie, - częstość stosowania leków ratunkowych, leczenia dodatkowego (loratadyny).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zgony; - Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności terapii); - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - Parametry laboratoryjne i życiowe.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>analizowano 548 pacjentów-liczba ta obejmowała osoby, które zostały poddane randomizacji i przyjęły co najmniej jedną dawkę leku.</p> <p>Grupa MOM: 181 Grupa FLU: 183 Grupa PLC: 184</p> <p><u>Wiek, średnia w latach (SD):</u> Grupa MOM: 34 (bd) Grupa FLU: 32 (bd)</p> <p><u>Wiek, zakres w latach:</u> Grupa MOM: 12-74 Grupa FLU: 12-77</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa MOM: 166/181 (91%) Grupa FLU: 162/183 (88%)</p>	
<p>Gupta 2004 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>- badanie randomizowane (randomizacja blokowa generowana komputerowo), - badanie jednoosrodkowe, - hipoteza - brak informacji - Jadad 3/5, - brak danych o zaślepieniu, - okres leczenia/obserwacji: 8 tygodni, - interwencja (spray do nosa): <u>Grupa 1:</u> MOM 200 mcg rano <u>Grupa 2:</u> FLU 200 mcg rano Leczenie doraźne: Tabletki loratadyny (10 mg) stosowane były w sytuacjach, gdy konieczne było złagodzenie objawów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 15 – 45 lat z rozpoznaniem CANN; - co najmniej 2-letnia historia całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa potwierdzona występowaniem co najmniej 2 z następujących objawów: niedrożność nosa, katar i kichanie, w nasileniu >1 (w skali od 0 do 3).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci stosujący terapię kortykosteroidami (wziewnymi i donosowymi) w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania; - pacjenci z innymi chorobami/schorzeniami nosowymi i otrzymujący wysokie dawki wziewnych steroidów stosowanych w przypadku astmy (≥ 1000 μg/dziennie budesonidu/beklametazonu lub ≥ 500 μg/dziennie flutykazonu); - pacjenci z innymi chorobami układowymi; - pacjentki w ciąży/karmiące piersią; - kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznej antykoncepcji.</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> 75 (w badaniu analizowano 72 pacjentów - liczba ta obejmowała osoby, które zostały poddane randomizacji i ukończyły badanie)</p> <p>Grupa MOM: 36 Grupa FLU: 36</p> <p><u>Wiek, średnia w latach (SD):</u> Grupa MOM: 23,87 (4,72) Grupa FLU: 24,18 (4,64)</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> 3 pacjentów</p>	<p>Brak informacji o I i II rzędowych punktach końcowych</p> <p><u>Skuteczność:</u> - Ocena indywidualnych objawów nosowych (niedrożność nosa, katar, kichanie); - Łączna ocena objawów nosowych; - Ocena skuteczności leczenia dokonywana przez pacjentów; - częstość stosowania leków ratunkowych;</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - Zdarzenia niepożądane (AEs).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>NCT00783224 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie randomizowane - pojedynczo zaślepienie - hipoteza – brak informacji - Jadad 2/5 - okres obserwacji: 2 tygodnie - interwencje: <u>Grupa 1:</u> MOM (200 µg/dzień) <u>Grupa 2:</u> placebo dla MOM <u>Grupa 3:</u> FLU (200 µg/dzień) <u>Grupa 4:</u> placebo dla FLU 	<p>Grupa MOM: brak danych Grupa FLU: brak danych</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, -pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność eozynofili w wymazie z nosa lub testu prowokacji nosowej łącznie z pozytywnym wynikiem testu skórniego 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><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z gruźlicą lub zakażeniami dolnych dróg oddechowych jak również infekcjami otorynolaryngologicznymi, wymagające leczenia w czasie włączania 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 eozynofilowym nieżytem nosa, -pacjenci z innymi chorobami nosa, które mogą zakłócać ocenę skuteczności analizowanych leków, -pacjenci z chorobami powodującymi nasilenie objawów nosowych w trakcie 7 dni przed włączeniem do badania, -pacjenci stosujący wcześniej furoinian mometazonu, -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 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nasilenie ogólnych objawów nosowych (kichanie, katar, zatłokany nos, swędzenie nosa) oceniane względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -nasilenie poszczególnych objawów nosowych (kichanie, katar, zatłokany nos, swędzenie nosa) oceniane względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie, -ogólna poprawa stanu zdrowia, -jakość życia, -profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>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> <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> 351</p> <p>Grupa MOM: 143 Grupa PLC MOM: 32 Grupa FLU: 142 Grupa PLC FLU: 34</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> 3 pacjentów</p> <p>Grupa MOM: 1 Grupa PLC MOM: 0 Grupa FLU: 2 Grupa PLC FLU: 0</p>	
MOM vs BUD			
<p>Naclerio 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant AI45583 (National Institutes of Health, Bethesda) oraz AstraZeneca</p>	<p>- brak inf. o liczbie ośrodków</p> <p>- badanie randomizowane – brak informacji o metodzie randomizacji,</p> <p>- hipoteza - brak informacji,</p> <p>- Jadad 3/5,</p> <p>- badanie zaślepienie,</p> <p>- okres obserwacji: 14 dni,</p> <p>- interwencja (spray do nosa): <u>Grupa 1:</u> MOM 200 mcg/dzień <u>Grupa 2:</u> BUD 128 mcg/dzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- objawy nieżyty nosa przez większość dni w roku oraz pozytywny wyn k testu skórniego na roztocza kurzu;</p> <p>- ogólny dobry stan zdrowia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- choroba wymagająca przyjmowania leków (poza inhalatorami w leczeniu astmy i tabletkami antykoncepcyjnymi).</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> 20</p> <p>Grupa MOM: 10 Grupa BUD: 10</p> <p><u>Wiek, średnia w latach (SD):</u> Grupa MOM: 25,4 (6,8) Grupa BUD: 25,9 (6,7)</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania ogółem:</u> 2 pacjentów</p> <p>Grupa MOM: brak danych Grupa BUD: brak danych</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>- zmiana współczynnika klirensu nosa w trakcie terapii.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>- jakość życia (kwestionariusz RQLQ),</p> <p>- wyniki laboratoryjne: poziom a bumin, liczba eozynofili, poziom ECP,</p> <p>- częstość występowania działań niepożądanych.</p>
<p>Bende 2002</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (44 ośrodki):Szwecja, Hiszpania, Portugalia, Węgry,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek >18 lat,</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>- wynik NIS (ang. Nasal Index Score)</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
brak danych	<ul style="list-style-type: none"> - badanie randomizowane, - hipoteza - brak informacji, - brak informacji o zaślepieniu - Jadad 3/5, - okres leczenia – 4 tygodnie, - interwencja (spray do nosa): <u>Grupa 1:</u> MOM 200 mcg/dzień <u>Grupa 2:</u> BUD 128 mcg/dzień <u>Grupa 3:</u> BUD 256 mcg/dzień <u>Grupa 4:</u> placebo <p>Tabletki loratadyny (10 mg) stosowane były w sytuacjach, gdy konieczne było złagodzenie objawów</p>	<ul style="list-style-type: none"> - co najmniej 2-letnia historia całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej wywołanego alergenami roztoczy kurzu, sierści psa lub kota, lub pleśni, potwierdzona testami skórnymi, - kobiety po menopauzie lub stosujące antykoncepcję. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nadwrażliwość na glikokortykosteroidy lub leki antyhistaminowe, - astma wymagająca stosowania doustnych lub wziewnych glikokortykosteroidów w dawce >1000 µg/dzień, - zaburzenia strukturalne budowy nosa, - jakiegokolwiek warunki medyczne lub terapie mogące zaburzać efekty leczenia. <u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu: 438 (1 pacjent nie był leczony)</u> Grupa MOM: 106 Grupa BUD 128 mcg: 110 Grupa BUD 256 mcg: 107 Grupa PLC: 114 <u>Wiek, średnia w latach (SD):</u> Grupa MOM: 31,1 (10,2) Grupa BUD 128 mcg: 32,0 (11,6) Grupa BUD 256 mcg: 31,2 (11,1) PLC: 29,9 (10,7) <u>Wiek, zakres w latach: bd</u> <u>Liczba pacjentów utraconych z badania: 37 pacjentów</u> Grupa MOM: 5 Grupa BUD 128 mcg: 6 Grupa BUD 256 mcg: 13 PLC: 13 	<ul style="list-style-type: none"> - suma wyników dla objawów takich jak: katar, niedrożność nosa oraz swędzenie nosa. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - nasilenie indywidualnych objawów nosowych, - początek działania, - liczba stosowanych tabletek leku ratunkowego, - ogólna ocena leczenia z perspektywy pacjenta, - częstość występowania działań niepożądanych.
Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa – populacja dzieci			
MOM vs FLU			
<p>Mak 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie jednośrodkowe, - badanie randomizowane (przydział pacjentów do grup na podstawie losowego wyboru zapieczętowanych kopert), - hipoteza: brak informacji, - Jadad 2/5, - brak danych o zaślepieniu, - okres leczenia/obserwacji: 4 tygodnie, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - umiarkowany lub ciężki całoroczny nieżyt nosa (zdefiniowany w klasyfikacji ARIA** jako CANN, który występuje przez cały rok) przez co najmniej 1 rok; - pozytywna reakcja na przeciwciała IgE (immunoglobuliny klasy E) specyficzne dla roztoczy; - alergia na roztocza kurzu domowego potwierdzona podczas alergicznych testów skórných. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p>Brak informacji o I i II rzędowych punktach końcowych</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Całkowita ocena nasilenia objawów nieżyty nosa (całkowita ocena objawów, ang. <i>total symptom score</i>; TSS); - Ocena jakości życia w oparciu o specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia (ang.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	- interwencja (spray do nosa): <u>Grupa 1:</u> MOM 100 mcg rano <u>Grupa 2:</u> FLU 100 mcg rano	- pozytywna reakcja na inne alergeny; - deformacje ucha, nosa lub gardła, lub wystąpienie infekcji w ciągu 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania; - przyjmowanie leków, które mogą wpływać na objawy alergii (np. doustne leki przeciwhistaminowe, leki zmniejszające przekrwienie, sterydy lub antagoniści leukotrienów) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania lub w czasie badania; - infekcje dolnych lub górnych dróg oddechowych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; - stosowanie donosowych kortykosteroidów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; - polipy nosa. <u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu: 94</u> Grupa MOM: 47 Grupa FLU: 47 <u>Wiek, średnia w latach (SD):</u> Grupa MOM: 9,96 (2,18) Grupa FLU: 9,14 (2,41) <u>Wiek, zakres w latach: bd</u> Odsetki chorych, utraconych z badania ogółem w próbach klinicznych: Grupa MOM: 7 (17,5) Grupa FLU: 4 (9,3) Przyczyna utraty: niekompletne dane dotyczące całkowitej oceny objawów nieżyty nosa (TSS) podczas okresu leczenia (w trakcie badania z powodu niekompletnych danych dotyczących oceny TSS podczas okresu leczenia.	<i>Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> ; <u>Bezpieczeństwo:</u> - nie oceniano.

CANN – przewlekły (całoroczny) alergiczny nieżyt nosa; bd – brak danych; ECP - eozynofilowe białko kationowe; mcg – m krogramy;

* pacjent przyjmował zarówno leczenie zawierające substancję czynną, jak i placebo (placebo w opakowaniu wyglądającym identycznie jak opakowanie aktywnego leku); ** informacja uzupełniona przez analityka agencji; ^uwaga analityków Agencji: w badaniu analizowano grupę 548 pacjentów; nie podano szczegółowych danych dotyczących pacjentów z grupy PLC.

Kwestionariusz RQLQ - Kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek. Składa się z 7 domen: codzienna aktywność, jakość snu, problemy praktyczne, objawy ogólne, objawy nosowe, objawy oczne, problemy emocjonalne. Stopień wpływu objawów na każdą z domen oceniany jest za pomocą 7-stopniowej skali: 0 – brak wpływu, 1 – minimalny wpływ, 2 – nieznaczny wpływ, 3 – umiarkowany wpływ, 4 – uciążliwy wpływ, 5 – bardzo uciążliwy wpływ, 6 – maksymalnie uciążliwy wpływ.

Globalne nasilenie objawów TSS - Skala służąca do oceny nasilenia objawów zarówno nosowych jak i pozanosowych. W ramach TSS oceniane jest nasilenie objawów takich jak: świąd nosa, niedrożność nosa, kichanie, wyciek wydzieliny; świąd/pieczenie oczu, zaczerwienie oczu, łzawienie oczu; świąd podniebienia, świąd gardła, świąd ucha. Każdy z objawów oceniany jest za pomocą 4-punktowej skali (0 – brak objawów; 1 – łagodne nasilenie, objawy zauważalne, ale łatwo tolerowane; 2 – umiarkowane nasilenie, objawy obecne i odczuwalne ale znośne; 3 – ciężkie nasilenie, objawy trudne do zniesienia, powodujące zaburzenia codziennej aktywności i/lub snu; opcjonalnie: od 0 – brak objawów do 4 lub 5 – bardzo ciężkie nasilenie objawów powodujące ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu). Parametr TSS może obejmować różne, wybrane objawy, w zależności od kryteriów przyjętych podczas przeprowadzania badania.

Skrócona charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego (49 badań)

Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (SANN)

- MOM vs PLC

W wyniku przeglądu i analizy możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskodawca włączył do analizy 10 badań porównujących stosowanie MOM z PLC. Liczebność badanych grup wynosiła od 17 do 705 osób. Podkreślenia jednak wymaga fakt, iż w badaniach porównywano również inne produkty lecznicze, stąd liczba osób biorących udział w badaniu jest zawyżona. Okres obserwacji wynosił od 14 dni do 4 tygodni.

- FLU vs PLC

Wnioskodawca włączył do analizy 17 badań porównujących stosowanie FLU z PLC. Liczebność badanych grup wynosiła od 97 do 772 osób. W badaniach porównywano również inne technologie, stąd liczebność grup badanych nie w każdym przypadku odpowiada liczebności ramion otrzymujących leczenie FLU i PLC. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 2 do 8 tygodni.

- BUD vs PLC

Wnioskodawca włączył do analizy 10 badań porównujących stosowanie BUD z PLC. Liczebność badanych grup wynosiła od 29 do 405 osób (w badaniu Steensen 1981 nie podano informacji dot. łącznej liczby pacjentów w badaniu i w poszczególnych grupach). W badaniach porównywano również inne technologie, stąd liczebność grup badanych nie w każdym przypadku odpowiada liczebności ramion otrzymujących BUD i PLC. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 3 do 4 tygodni.

Całoroczne niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

- MOM vs PLC

W wyniku przeglądu wnioskodawca włączył do analizy 1 badanie (Lundbland 2001) porównujące stosowanie MOM z PLC. Liczebność badanej grupy wynosiła 329 osób (ITT: MOM – 167; PLC – 162). Okres obserwacji wynosił 6 tygodni.

- FLU vs PLC

Wnioskodawca włączył do analizy 2 badania (Bloom 1997, Scandling 1995) porównujące stosowanie FLU z PLC. Liczebność próby w tych badaniach wynosiła odpowiednio 65 i 280 osób. Oceniano w nich różne dawki propionianu flutykazonu. Okres obserwacji wynosił odpowiednio 8 i 12 tygodni.

- BUD vs PLC

Do analizy włączono 1 badanie (Day 1990). Liczebność badanej grupy wynosiła 99 osób, a okres obserwacji 4 tygodnie.

Populacja pacjentów z polipami nosa

- MOM z PLC

W wyniku przeglądu wnioskodawca włączył do analizy 3 badania. Liczebność badanych grupy wynosiła 310–345 osób. Okres obserwacji w każdym badaniu wynosił 4 miesiące.

- FLU z PLC

Wnioskodawca włączył do analizy 2 badania (Keith 2000, Pentillä 2000). Liczebność prób wynosiła odpowiednio 208 i 143 osoby. W badaniach tych oceniano różne dawki propionianu flutykazonu. Okres obserwacji w obydwu badaniach wynosił 3 miesiące.

- BUD z PLC

Do analizy włączono 3 badania. Liczebność badanych grup wynosiła od 19 do 189 osób (w jednym badaniu nie podano liczebności populacji – Johansen 1993). Okres obserwacji wynosił od 8 tyg. do 4 miesięcy.

Szczegółowa charakterystyka wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego znajduje się w AKL wnioskodawcy.

4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję do analizy oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leku Metmin włączono łącznie 55 badań RCT, 5 badań o niższej wiarygodności oraz 5 badań dotyczących preferencji pacjentów.

Całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa – porównanie bezpośrednie

W analizie uwzględniono 5 badań randomizowanych dotyczący całorocznego nieżyty nosa, których jakość oceniono w 5-punktowej skali Jadada (4 badania oceniają efektywność kliniczną porównania MOM vs FLU i 2 badania MOM vs BUD). Badanie Mandl 1997 oceniono na 5 pkt na 5 możliwych do uzyskania. Trzy badania oceniono jako badania o umiarkowanej jakości, przyznając im 3 pkt (Gupta 2004 (brak punktów za opis randomizacji), Naclerio 2003 (brak opisu metody randomizacji) oraz Bende 2002 (brak inf. o zaślepieniu)). Badania Mak 2013 i NCT00783224 otrzymały jedynie 2 pkt (Mak 2013: brak opisu randomizacji i informacji o zaślepieniu; NCT00783224: brak opisu randomizacji, pojedynczo zaślepienie).

Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa – porównanie pośrednie

Jakość wszystkich badań oceniono w skali Jadada:

- w porównaniu MOM vs PLC 2 badania uzyskały maksymalną liczbę punktów (Kuna 2014, Prenner 2010), 2 badania (Anolik 2008, Meltzer 1999) uzyskały 4 na 5 możliwych do uzyskania punktów, ze względu na brak opisu zaślepienia, 5 badań (Berkowitz 1999, Bronsky 1997, Hebert 1996, Meltzer 1998, Sivam 2010) uzyskało 3 na 5 punktów z powodu braku opisu randomizacji i sposobu zaślepienia. 1 badanie (Meltzer 2013) uzyskało jedynie 2 punkty, gdyż zostało opisane jedynie jako *single-dummy*, nie opisano w nim metody randomizacji oraz sposobu zaślepienia.

- w porównaniu FLU vs PLC 2 badania (Bernstein 2004, Meltzer 2012) uzyskały maksymalną liczbę punktów. 6 badań otrzymało 4 na 5 możliwych do uzyskania punktów. Badaniom Ratner 1992, Dockhorn 1993, Galant 1994, Nathan 1991 obniżono punkt za brak randomizacji. Badaniu Dolovich 1994 obniżono punkt za randomizację blokową, natomiast badaniu Hampel 2010 za opis zaślepienia. 8 badań uzyskało 3 na 5 punktów (Bronsky 1996, Grossman 1993, Howland 1996, Meltzer 1990, Munk 1994, Ratner 2015, Ratner 1998, Van As 1991) z powodu braku zaślepienia i braku opisu randomizacji. Natomiast 1 badanie uzyskało jedynie 2 punkty (Boner 1995) za randomizację i zaślepienie.

- w porównaniu BUD vs PLC 3 badania otrzymały 4 na 5 możliwych do uzyskania punktów: Simpson 1994 i Warland 1981. Punktacja została obniżona z powodu braku opisu randomizacji. Natomiast badaniu Day 1997 nie przyznano dodatkowego punktu z powodu zastosowania randomizacji blokowej. 7 badań uzyskało 3 na 5 punktów. Sześciu badaniom Cameron 1984, Creticos 1998, Lindqvist 1989, Norman 1992, Wolthers 1992, Steensen 1981 nie dodano punktów za opis randomizacji i zaślepienia. Pipkorn 1980 natomiast uzyskał 3 punkty z powodu braku opisu utraty pacjentów w badaniu oraz braku opisu randomizacji.

Całoroczne niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa – brak porównania pośredniego

Jakość wszystkich badań porównujących badaną interwencję i wybrane komparatory z placebo oceniono w skali Jadada: badanie (Lundblad 2001) porównujące MOM vs PLC oceniono na 3 punkty, z powodu braku opisu randomizacji i metody zaślepienia. Badania dotyczące propionianu flutykazonu (Scadding 1995) oceniono na 3 punkty przez brak opisu randomizacji i zaślepienia oraz na 2 punkty (Blom 1997) – punkty przyznano tylko za randomizację i zaślepienie. Badanie porównujące budezonid do placebo odznaczało się najwyższą jakością, gdyż uzyskało 4 punkty. Badanie to nie otrzymało punktów za opis randomizacji, gdyż zastosowano w nim randomizację ze stratyfikacją.

Populacja pacjentów z polipami nosa – porównanie pośrednie

Jakość badań porównujących MOM i PLC (Stjärne 2006(2) i Small 2005) oceniono na 3/5 pkt. (Stjärne 2006) - brak punktów za opis randomizacji, z powodu zastosowania randomizacji blokowej ze stratyfikacją i brak opisu zaślepienia. Badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo FLU vs PLC oceniono na 3 pkt. (Keith 2000, Penttillä 2000 – brak opisu randomizacji i metody zaślepienia). Natomiast badania porównujące BUD vs PLC oceniono na 4 (Jankowski 2001 – brak punktów z powodu zastosowania randomizacji blokowej) i 3 pkt (Holopainen 1982 – brak inf. o utracie pacjentów, brak opisu randomizacji, Johansen 1993 – brak opisu randomizacji i metody zaślepienia).

Komentarz analityków Agencji

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną większości badań włączonych do analizy we wskazaniu niealergicznego całorocznego nieżyty nosa. Jednakże w przypadku niektórych pozostałych badań ocena Agencji i wnioskodawcy w skali Jadada nieznacznie się różniły, przede wszystkim w zakresie oceny zastosowanej metody randomizacji i/lub jej prawidłowego opisu. Otóż badaniom Stjärne 2006, Jankowski 2001, Gupta 2004, Dolovitch 1994, Sivam 2010, Day 1997, Norman 1992 wnioskodawca nie przyznał punktów za prawidłowy opis randomizacji, ponieważ badania te opisano jako przeprowadzone z randomizacją blokową lub randomizacją blokową ze stratyfikacją. Analitycy Agencji pragną zauważyć, iż randomizacja blokowa jest typem randomizacji, która pozwala na zachowanie równego pod względem liczebności rozkładu pacjentów w badanych grupach. Ryzyko, iż jej wyniki staną się przewidywalne istnieje przy badaniach typu *open label*, natomiast wszystkie ww. badania stanowiły badania podwójnie zaślepienie. Jednocześnie w przypadku kilku badań: Small 2005, Anolki 2008, Bernstein 2004 wnioskodawca przyznał dodatkowe punkty za prawidłowy opis randomizacji, pomimo iż wskazano w nich jedynie, iż równe grupy pacjentów zostały przydzielone do poszczególnych ramion badania. Wprawdzie jest to czynnik, który zwiększa moc statystyczną badania, jednakże zdaniem analityków Agencji nie stanowi opisu metody randomizacji. W badaniach Keith 2000, Bronsky 1997 i Berkowitz 1999 podano, iż randomizację przeprowadzono komputerowo, co nie zostało uwzględnione przez wnioskodawcę. Natomiast w badaniu Penttillä 2000 nie słusznie nie przyznano punktu za brak opisu zaślepienia, gdyż znajdował się on w badaniu. Ponadto badaniu Boner 1993 nie przyznano punktu za opis utraty pacjentów z badania, pomimo iż informacja ta znajdowała się w publikacji.

W badaniach nie wskazano hipotez badawczych. Jednakże wnioskodawca przedstawił własne założenia dotyczące rodzaju postawionych w badaniu hipotez, wskazując, iż powyższe badania zostały zaprojektowane w celu wykazania wyższości mometazonu nad komparatorami (hipoteza *superiority*).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

W ALK wnioskodawcy podano szczegółowe ograniczenia poszczególnych badań RCT wykorzystanych w analizie. Należały do nich: brak opisu metody randomizacji, brak opisu metody zamaskowania, niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu), brak dokładnych danych na temat liczebności grup badanych, utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (> 20%), brak informacji dotyczących liczby pacjentów utraconych z badania, brak danych dotyczących przyjętych założeń (*superiority* czy *non-inferiority*) we wszystkich badaniach, przeprowadzenie badania w tylko jednym ośrodku, brak danych w ilu ośrodkach przeprowadzono badanie, brak pełnych i wiarygodnych informacji na temat charakterystyki pacjentów włączonych do badań, badania różniły się w ocenie wiarygodności w skali Jadada oraz w ocenie jakości dowodów naukowych w skali GRADE. Dokładne dane, uwzględniające ograniczenia każdego badania znajdują się w rozdz. 13 str. 235-236 AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca wskazał również ograniczenia badań o niższej wiarygodności (13 str. 235-236 AKL wnioskodawcy).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

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

- Badanie Naclerio 2003 zostało przeprowadzone na malej grupie pacjentów. Ponadto pacjenci otrzymujący BUD byli w mniejszym stopniu dotknięci pogorszeniem w sferze emocjonalnej (według kwestionariusza RQLQ).
- Wyniki badania NCT00783224 (włączone do analizy w odpowiedzi na uwagi Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych) dostępne są w języku angielskim jedynie na stronie ClinicalTrials.gov, zaś publikacja z badania napisana została w języku japońskim, w związku z czym nie została uwzględniona w analizie.
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących mometazon z wybranymi komparatorami we wskazaniach innych niż całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził syntezę jakościową wyników, a także syntezę ilościową w postaci porównania pośredniego metodą Buchera w przypadku wskazania sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa oraz leczenie polipów nosa, wykorzystując badania dla MOM, FLU i BUD ze wspólnym komparatorem w postaci placebo. Porównanie pośrednie zostało poprzedzone metaanalizą wyników dla poszczególnych interwencji względem placebo. Ponadto dla wskazania całoroczne niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego furoinianu mometazonu z wybranymi komparatorami, przeprowadzono porównanie polegające na przedstawieniu odrębnych wyników badań klinicznych porównujących analizowane substancje z placebo.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *przeprowadzenie porównania bezpośredniego było możliwe tylko w przypadku wskazania dotyczącego leczenia objawów całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,*
- *brak badań dotyczących stosowania furoinianu mometazonu w leczeniu całorocznego (alergicznego i niealergicznego) zapalenia błony śluzowej nosa,*
- *brak badań bezpośrednio porównujących furoinian mometazonu względem analizowanych komparatorów (propionian flutykazonu i budesonid) w leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, całorocznego niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz w leczeniu polipów nosa,*
- *przeprowadzone porównanie bezpośrednie efektów klinicznych furoinianu mometazonu względem budesonidu w przypadku leczenia objawów całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa dotyczyło tylko populacji pacjentów dorosłych,*
- *przeprowadzone porównanie bezpośrednie stosowania furoinianu mometazonu względem budesonidu w przypadku leczenia objawów całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa uwzględniało stosowanie budesonidu w dawkach mniejszych (128 µg/dzień i 256 µg/dzień) niż zalecana dawka początkowa leku (400 µg/dzień),*
- *przeprowadzone porównanie bezpośrednie efektów klinicznych furoinianu mometazonu względem propionianu flutykazonu w leczeniu objawów całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w populacji pediatrycznej obejmowało dzieci w wieku ≥ 6 lat, nie identyfikowano żadnych badań porównujących bezpośrednio efekty kliniczne furoinianu mometazonu względem propionianu flutykazonu w populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat, w analizowanym wskazaniu,*
- *ze względu na znaczne różnice w definicjach analizowanych punktów końcowych oraz czas trwania okresu obserwacji przeprowadzenie metaanalizy wyników raportowanych w badaniach RCT (dotyczących leczenia objawów całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, porównujących efektywność kliniczną furoinianu mometazonu względem propionianu flutykazonu) Mandl 1997 i Gupta 2004 było przeciwwskazane,*
- *zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną furoinianu mometazonu względem propionianu flutykazonu w populacji pediatrycznej w leczeniu całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa Mak 2013,*
- *ze względu na brak wspólnych punktów końcowych przeprowadzenie metaanalizy wyników raportowanych w badaniach RCT (dotyczących leczenia objawów całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej*

nosa, porównujących efektywność kliniczną furoinianu mometazonu względem budezonidu) Naclerio 2003 i Bende 2002 było przeciwwskazane,

- porównanie furoinianu mometazonu względem zarówno propionianu flutykazonu jak i budezonidu w przypadku wskazania dotyczącego leczenia objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oparto na porównaniach pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora, które zawsze jest obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator kilku różnych badań klinicznych,
- porównanie furoinianu mometazonu względem propionianu flutykazonu oraz budezonidu w przypadku wskazania dotyczącego leczenia polipów nosa oparto na porównaniach pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora (...),
- ze względu na brak wspólnych punktów końcowych w badaniach dotyczących leczenia całorocznego niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej furoinianu mometazonu względem komparatorów w danym wskazaniu było niemożliwe. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie odrębne wyniki zidentyfikowanych badań porównujących furoinian mometazonu względem placebo, propionian flutykazonu względem placebo oraz budezonid względem placebo,
- badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego furoinianu mometazonu z propionianem flutykazonu lub budezonidem mogły różnić się w zakresie długości okresów obserwacji oraz schematu leczenia współistniejącego za pomocą innych leków przeciwalergicznymi,
- różnice w długości trwania okresu obserwacji pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego mogą rzutować na uzyskane wyniki, ponieważ krótszy bądź dłuższy okres obserwacji może prowadzić do faworyzowania jednego z leków, co stanowi istotne ograniczenie analizy,
- w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości błędu standardowego (SE) lub przedziału ufności (CI) na odchylenie standardowe (SD) w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu statystycznego,
- w części publikacji dotyczących uwzględnionych badań RCT wyniki przedstawiano w sposób uniemożliwiający ich ekstrakcję i wykorzystanie do celów przeprowadzenia analizy, lub/i nie podawano wartości liczbowych będących miarą rozrzutu (zmienności) uzyskanych wyników w postaci danych ciągłych, co również uniemożliwiało wykorzystanie ww. wyników w analizie,
- badania uwzględnione w ramach porównań pośrednich różniły się między sobą pod względem ocenianych punktów końcowych, bądź ich definicji, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe tylko dla niewielkiej liczby punktów końcowych,
- w badaniach dotyczących sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u niektórych pacjentów występowała równocześnie astma lub całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (...),
- badania różniły się pod względem leczenia „ratunkowego” (...)
- badania uwzględnione w ramach porównań pośrednich różniły się pod względem długości trwania okresu leczenia/obserwacji (od 2 tygodni do 4 miesięcy)
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca w AKL przedstawił wyniki badania Mandl 1997 jedynie dla 1 punktu końcowego tj. wycofania się pacjenta z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, pozostałe wyniki indywidualnych objawów nosowych zostały przedstawione skrótowo ze względu na brak szczegółowych danych. Nie przedstawiono danych dotyczących konieczności zastosowania leczenia ratunkowego.
- Nie jest jasne, w jaki sposób wnioskodawca wyznaczał odchylenia standardowe wyników średniej zmiany dla MOM i BUD na podstawie publikacji Bende 2002. Analitycy Agencji dokonali własnych obliczeń na podstawie podanych w publikacji przedziałów ufności, których rezultaty różniły się nieznacznie od wyników wnioskodawcy (różnice nie miały wpływu na wnioskowanie).
- Autorzy badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (we wskazaniu SANN) różnie definiują punkt końcowy odpowiedź na leczenie. W badaniu porównującym MOM z placebo, punkt ten zdefiniowany został jako odsetek pacjentów, u których obserwowano całkowite, znaczne lub umiarkowane ustąpienie objawów, zaś w badaniach porównujących FLU vs PLC jako odsetek pacjentów, u których obserwowano tylko znaczącą poprawę. Zaś w badaniach porównujących BUD vs PLC, jako odsetek pacjentów, u których

obserwowano całkowitą lub znaczną poprawę. Należy przy tym zauważyć, że różnice w definiowaniu punktu końcowego mogły wpłynąć przede wszystkim na zawyżenie efektu w ramieniu mometazonu względem flutykazonu.

- W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego dla punktu końcowego wycofanie z udziału w badaniu (porównanie pośrednie w populacji osób dorosłych ze wskazaniem SANN) otrzymano szerokie przedziały ufności. Wynik ten oznacza możliwość dużych odchyłeń wartości z próby od wartości z populacji, a tym małą precyzją otrzymanych wyników.
- W 2 badaniach (Mandl 1997; Gupta 2004) bezpośrednio porównujących mometazon z flutykazonem (CANN), pacjentom z nasilającymi się objawami ze strony nosa podawano leczenie dodatkowe w postaci leków przeciwhistaminowych (loratydyna). W badaniu Mandl 1997 wskaźnik stosowania leczenia ratunkowego wyniósł 54% w ramieniu MOM i 57% w grupie FLU. Autorzy badania Gupta 2004 wspominają, że nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie profilu bezpieczeństwa w grupie chorych przyjmujących leczenie przeciwhistaminowe vs glikokortykosteroidy. Nie wykazano także wartości dodanej w przypadku przyjmowania leczenia skojarzonego z lekami przeciwhistaminowymi + GKS. Należy mieć jednak na uwadze, że przyjmowanie leków przeciwhistaminowych w grupach pacjentów leczonych GKS mogą niwelować różnice w ocenie objawów nosowych między grupami.

4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności stosowania produktu leczniczego Metmin. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których wnioskodawca wskazał, iż uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**.

Dla większej czytelności wyników niniejszej analizy rozdział został podzielony na 3 części przedstawiające zestawienie wyników oddzielnie dla każdego ze wskazań.

W pierwszej kolejności przedstawiono wyniki badań bezpośrednio porównujące MOM z FLU oraz z BUD, odnalezione tylko dla wskazania całoroczny alergiczny nieżyt nosa. Wyniki dla pozostałych wskazań (SANN oraz polipy nosa) pochodzą z porównania pośredniego i zostały przedstawione w dalszej części AWA.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

I. Populacja pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa – porównanie bezpośrednie

a) Populacja dzieci

MOM vs FLU

Analiza dla populacji pediatrycznej została przeprowadzona w oparciu o badanie Mak 2013.

Jakość życia w oparciu o kwestionariusz jakości życia (PRQLQ)

Jakość życia pacjenta oceniano w badaniu z zastosowaniem kwestionariusza PRQLQ (ang. *Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). Kwestionariusz składa się z 23 pytań podzielonych na 5 kategorii (objawy nosowe, objawy oczne, problemy natury praktycznej, ograniczenie aktywności, inne objawy). Dzieci oceniały swoje objawy przy użyciu 7-punktowej skali (zakres: 0–6). Wyższa punktacja wiąże się z niższą jakością życia. Spośród wszystkich badanych aspektów jedynie w przypadku 2 na 23, tj. poprawy jakości życia zależnej od nasilenia wycieku z nosa i zatkania nosa, stwierdzono istotną statystycznie różnicę średnich zmian na korzyść MOM vs FLU.

Z uwagi na liczne aspekty oceniane za pomocą kwestionariusza oraz w celu zachowania przejrzystości wyników, w tabeli poniżej przedstawiono jedynie oszacowania IS. Wszystkie wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronie 57 (tab 4).

Tabela 16. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mak 2013 – ocena jakości życia

Badanie	Punkt końcowy*		Okres obserwacji	MOM	FLU	MD (95% CI)	Wartość p
				Średnia zmiana (SD) N=40	Średnia zmiana (SD) N=43		
Mak 2013	Jakość życia uzależniona od objawów nosowych	Wyciek z nosa	4 tygodnie	-1,79 (1,64)	-0,95 (1,70)	-0,84 (-1,56; -0,12)	< 0,05
		Zatkany nos		-2,79 (1,91)	-1,91 (1,84)	-0,88 (-1,69; -0,07)	< 0,05

W badaniu nie przedstawiono danych wystarczających do porównania grup MOM i FLU pod względem całkowitego wyniku PRQLQ (wynik dotyczący tego punktu końcowego w analizie wnioskodawcy jest rezultatem błędnej ekstrakcji danych z publikacji źródłowej). Szczegółowe wyniki dla poszczególnych punktów kwestionariusza zostały opisane w tabeli 4. na str. 57 AKL wnioskodawcy.

Całkowita ocena nasilenia objawów nieżyty nosa (całkowita ocena objawów) – wskaźnik TSS

Do ocenianych objawów należały 4 objawy nosowe: katar, zatkanie nosa, świąd nosa, kichanie oraz 4 objawy pozanosowe: świąd gardła, świąd oczu, łzawienie i zaczerwienienie oczu. Wnioskodawca wskazał, że nie ma szczegółowych danych liczbowych w publikacji źródłowej umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnej analizy skuteczności w zakresie omawianego punktu końcowego.

W niniejszej analizie przedstawiono jedynie średnie zmiany nasilenia objawów nosowych i pozanosowych, które nastąpiły pomiędzy 1. a 4. tygodniem. Obliczona różnica średnich zmian objawów nosowych względem wartości wyjściowych dla 4-tygodniowego okresu obserwacji wykazuje istotną statystycznie różnicę na korzyść analizowanej interwencji vs FLU jedynie dla zmniejszenia nasilenia wycieku z nosa.

Tabela 17. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mak 2013 – nasilenie objawów nosowych i pozanosowych

Badanie	Punkt końcowy*		Okres obserwacji	MOM	FLU	MD (95% CI)	Wartość p
				Średnia zmiana (SD) N=40	Średnia zmiana (SD) N=43		
Mak 2013	Objawy nosowe	Wyciek z nosa	4 tygodnie	-2,17 (4,74)	0,58 (4,33)	-2,75 (-4,70; -0,80)	< 0,05
		Zatkany nos		-2,04 (4,31)	-0,91 (4,36)	-1,13 (-3,00; 0,74)	> 0,05
		Świąd nosa		-1,54 (3,28)	-1,42 (3,27)	-0,12 (-1,53; 1,29)	> 0,05
		Kichanie		-1,73 (2,98)	-0,69 (3,23)	-1,04 (-2,38; 0,30)	> 0,05
	Objawy pozanosowe	Świąd w gardle		-0,44 (2,97)	-0,08 (2,57)	-0,36 (-1,55; 0,83)	> 0,05
		Świąd oczu		-0,63 (3,39)	-1,37 (3,53)	0,74 (-0,75; 2,23)	> 0,05
		Łzawienie oczu		-0,44 (2,05)	-0,50 (1,75)	0,06 (-0,76; 0,88)	> 0,05
		Zaczerwienienie oczu		-0,17 (1,61)	-0,19 (1,89)	0,02 (-0,74; 0,78)	> 0,05

* Objawy nieżyty nosa oceniane były w 4-stopniowej skali, gdzie 0 – brak objawów, 1 – łagodne nasilenie objawów, 2 – umiarkowane nasilenie objawów, 3 – ciężkie nasilenie objawów.

MOM vs BUD

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MOM z BUD w populacji pediatrycznej z całorocznym alergicznym nieżytem nosa.

b) Populacja osób dorosłych

MOM vs FLU

Nasilenie objawów nosowych

W badaniach Gupta 2004 i NCT00783224 (MOM vs FLU) oceniano skuteczność kliniczną jako nasilenie objawów nosowych. Oceniano ogólny wskaźnik objawów nosowych, który został zdefiniowany jako suma punktów uzyskanych podczas oceny przez pacjentów każdego z objawów: zatkany nos, katar, kichanie. Wszystkie objawy oceniane były w 4-punktowej skali: 0 – brak objawów, 1 – łagodne nasilenie objawów, 2 –

umiarkowane nasilenie objawów, 3 – objawy o ciężkim nasileniu. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki ogólnego wskaźnika objawów nosowych (wyniki dla poszczególnych objawów przedstawione są w tabeli 6. na str. 62 AKL wnioskodawcy).

Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść MOM vs FLU w zakresie wpływu leczenia na ogólny wskaźnik objawów nosowych po 8 tygodniach leczenia. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wpływu na występowanie objawów nosowych w podziale na poszczególne objawy (szczegółowe wyniki porównania przedstawia tabela 6 na str. 62 analizy wnioskodawcy).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs FLU w populacji dorosłej – ocena objawów nosowych przez pacjenta

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
NCT00783224		2	MOM	143	3,90 (2,03)*	0,21 (-0,26; 0,68)	> 0,05
			FLU	142	3,69 (2,03)*		
Gupta 2004	Ogólny wskaźnik objawów nosowych	4	MOM	36	3,358 (0,688)	-0,140 (-0,43; 0,16)	> 0,05
			FLU	36	3,497 (0,588)		
		8	MOM	36	1,529 (0,386)	-0,180 (-0,34; -0,02)	< 0,05
			FLU	36	1,708 (0,318)		

Ocena skuteczności leczenia dokonana przez pacjenta i lekarza

Do oceny skuteczności zastosowanego leczenia w kontroli objawów nosowych MOM vs FLU zastosowano 5-stopniową skalę, w której 0 oznaczało pogorszenie objawów, 1 – brak kontroli nad objawami, 2 – słabą kontrolę nad objawami, 3 – znaczną kontrolę nad objawami, a 4 oznaczało całkowitą kontrolę nad objawami.

Wyniki tego porównania nie wykazały IS różnic.

Tabela 19. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Gupta 2004 – ocena skuteczności leczenia dokonana przez pacjenta

Badanie	Punkt końcowy	MOM (N=36) n (%)	FLU (N=36) n (%)	RR/RB (95% CI)	Wartość p	
Gupta 2004	Skuteczność leczenia	Nasilenie objawów	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-
		Brak kontroli objawów	3 (8,33)	4 (11,11)	RR=0,75 (0,18; 3,11)*	> 0,05
		Niewielka kontrola objawów	5 (13,89)	4 (11,11)	RB=1,25 (0,37; 4,28)*	> 0,05
		Znacząca kontrola objawów	16 (44,44)	17 (47,22)	RB=0,94 (0,57; 1,56)	> 0,05
		Całkowita kontrola objawów	12 (33,33)	11 (30,56)	RB=1,09 (0,56; 2,14)	> 0,05

* wartości dla 95% CI podane w analizie wnioskodawcy zostały skorygowane przez analityków Agencji

Konieczność zastosowania leczenia ratunkowego

Konieczność stosowania leczenia dodatkowego w postaci leków przeciwhistaminowych wyrażono średnią liczbą zastosowanych tabletek leku na tydzień.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MOM i FLU w stosowaniu terapii ratunkowej zarówno po 4, jak i po 8 tygodniach leczenia.

Tabela 20. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Gupta 2004 – średnia liczba tabletek leku zastosowana na tydzień (leczenie ratunkowe)

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Przymywanie leków przecihistaminowych tabletki/tydzień (średnia (SD))	MD (95% CI)	Wartość p*
Gupta 2004	Zastosowanie „ratunkowe” loratadyny [liczba tabletek / dzień]	4	MOM	36	1,645 (0,683)	-0,06 (-0,38; 0,26)	> 0,05
			FLU	36	1,706 (0,712)		
		8	MOM	36	0,543 (0,404)	-0,04 (-0,26; 0,17)	> 0,05
			FLU	36	0,586 (0,508)		

*wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami

Wycofanie udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia

Nie zaobserwowano IS różnic w ryzyku wycofania się pacjenta z udziału w badaniu, w związku z brakiem skuteczności terapii.

Tabela 21. Wyniki analiz skuteczności klinicznej MOM vs FLU na podstawie Mandl 1997 – wycofanie z badania

Badanie	Interwencja	N	Odsetek osób, które wycofały się z badania n (%)	RR (95% CI)	Wartość p*
Mandl 1997	MOM	181	4 (2,2%^)	0,67 (0,19; 2,35)^	> 0,05
	FLU	183	6 (3,3%^)		

*wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami; ^ wartość skorygowana przez analityków Agencji

Inne punkty końcowe

W analizie wnioskodawcy przedstawiono skrótowo inne podlegające ocenie w publikacji Mandl 1997 punkty końcowe, ze względu na brak w publikacji szczegółowych danych. Na podstawie wyników z ww. badania stwierdzono, iż zastosowanie MOM vs FLU prawdopodobnie wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem zmian nasilenia wycieku z nosa, przekrwienia błony śluzowej nosa, nasilenia kichania, świądu nosa. Istotnie statystycznie różnice na korzyść MOM zaobserwowano dla zmniejszenia nasilenia wycieku z nosa oraz większej poprawy ogólnego stanu zdrowia w okresie obserwacji wynoszącym 8 i 12 tygodni.

MOM vs BUD

Nasilenie objawów nosowych oraz nosowy szczytowy przepływ wdechowy

Wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść mometazonu w porównaniu z budezonidem w dawce 256 µg/dzień w zakresie wzrostu nosowego szczytowego przepływu wdechowego zarówno podczas pomiarów porannych, jak i wieczornych. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w porównaniu z budezonidem w dawce 128 µg/dzień. Nie zaobserwowano też znamienności statystycznej różnic w ogólnym wskaźniku objawów nosowych niezależnie od pory pomiaru i dawki budezonidu.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs BUD na podstawie Bende 2002 – ocena objawów nosowych

Punkt końcowy	Czas pomiaru	MOM Średnia zmiana (95% CI)	BUD Średnia zmiana (95% CI)	MD (95% CI)*	Wartość p**
Nosowy szczytowy przepływ wdechowy [l/min]	Rano	16,1 (11,5; 20,7) N=103	24,0 (19,4; 28,6) N=99^	-7,90 (-14,45; -1,35)	< 0,05
			18,6 (14,2; 22,9) N=107^^	-2,50 (-8,86; 3,86)	> 0,05
	Wieczorem	18,1 (13,5; 22,7)	25,5 (20,9; 30,1)	-7,40 (-13,95; -0,85)	< 0,05

Punkt końcowy	Czas pomiaru	MOM Średnia zmiana (95% CI)	BUD Średnia zmiana (95% CI)	MD (95% CI)*	Wartość p**
		N=103	N=99 [^]		
			17,4 (13,0; 21,8) N=107 ^{^^}	0,70 (-5,70; 7,10)	> 0,05
Ogólny wskaźnik objawów nosowych#	Rano	-1,26 (-1,49; -1,03) N=103	-1,45 (-1,69; -1,22) N=99 [^]	0,19 (-0,14; 0,52)	> 0,05
			-1,41 (-1,64; -1,19) N=107 ^{^^}	0,15 (-0,17; 0,47)	> 0,05
	Wieczorem	-1,44 (-1,68; -1,20) N=103	-1,59 (-1,84; -1,34) N=99 [^]	0,15 (-0,20; 0,50)	> 0,05
			-1,50 (-1,73; -1,26) N=107 ^{^^}	0,06 (-0,28; 0,40)	> 0,05

[^] budezonid w dawce 256 µg/dzień; ^{^^} budezonid w dawce 128 µg/dzień. Okres obserwacji: 4 tygodnie.

* obliczenia wnioskodawcy z korektą analityków Agencji ** wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami

ogólny wskaźnik objawów definiowany jako suma punktów uzyskanych podczas oceny przez pacjentów każdego z objawów (zatkały nos, katar, świąd nosa/kichanie) za pomocą 4-punktowej skali: 0 – brak objawów, 1 – łagodne nasilenie objawów, objawy występują ale nie są kłopotliwe, 2 – umiarkowane nasilenie objawów, objawy często są kłopotliwe, ale nie mają wpływu na wykonywanie aktywności dnia codziennego oraz na czas snu, 3 – objawy o ciężkim nasileniu, kłopotliwe, wpływające na wykonywanie aktywności dnia codziennego oraz na czas snu

Brak skuteczności leczenia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MOM i BUD (niezależnie od zastosowanej dawki) w zakresie ryzyka braku skuteczności leczenia.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs BUD na podstawie Bende 2002 - brak skuteczności leczenia

Badanie	Punkt końcowy	MOM n (%)	BUD n (%)	RR (95% CI)*	Wartość p*
Bende 2002	Brak skuteczności leczenia	8* (7,6%) N=103	6* (5,9%) N=99 [^]	1,28 (0,46; 3,56)**	>0,05
			11* (10,1%) N=107 ^{^^}	0,76 (0,32; 1,80)**	>0,05

[^] BUD (256 µg/dzień); ^{^^} BUD (128 µg/dzień); * obliczone przez wnioskodawcę na podstawie danych procentowych; ** wyniki skorygowane przez analityków Agencji

Inne punkty końcowe

Wnioskodawca wskazał dodatkowo wyniki porównania MOM vs BUD w zakresie punktów końcowych, dla których w publikacjach nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych.

Na podstawie badania Bende 2002 wskazano, iż zastosowanie MOM vs BUD w dawce 256 µg/dzień wiąże się prawdopodobnie z istotnie statystycznie mniejszą poprawą nosowego szczytowego przepływu wdechowego i wolniejszym rozpoczęciem działania leku w okresie obserwacji wynoszącym 10 dni.

Na podstawie badania Naclerio 2003 wnioskodawca wnioskuje, iż zastosowanie MOM vs BUD w dawce 128 µg/dzień prawdopodobnie wiąże się z IS mniejszym klirensiem nosa oraz brakiem IS różnic w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza RQLQ i jakości życia zależnej od problemów ze snem, problemów natury praktycznej, ograniczenia aktywności, stanu emocjonalnego, objawów innych niż ze strony nosa i oczu, objawów nosowych i objawów ocznych ocenianych za pomocą kwestionariusza RQLQ w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

II. Populacja pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa – porównanie pośrednie

a) Populacja dzieci ≤ 18 r.ż.

Analizę pośrednią porównującą mometazon z flutykazonem w leczeniu SANN w populacji dzieci ≤ 18 r.ż. przeprowadzono z wykorzystaniem 1 badania RCT dla MOM oraz 5 badań RCT dla FLU. Natomiast dla

porównania z budezonidem 1 badania RCT dla MOM oraz 2 badań RCT, w których oceniany był budezonid względem PLC.

MOM vs FLU

Przeprowadzona metaanaliza 4 badań wykazała, że podanie MOM w porównaniu do FLU wiąże się z IS mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie. W tabeli przedstawiono wyniki badań dla interwencji w dawce 200 µg/dzień (dawka zalecana w ChPL Metmin), pozostałe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs FLU w dawce 200 µg/dzień – wyniki porównania pośredniego

Punkt końcowy / okres obserwacji		Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs FLU RR (95% CI)
				Interwencja	PLC	
Odpowiedź na leczenie oceniana przez lekarza	4 tyg.	MOM	Meltzer 1999	98*/133 (74)	77*/136 (57)	0,41 (0,27; 0,62)
	2 tyg.	FLU	Grossman 1993	17*/81 (21)	8*/85 (9)	
			Munk 1994	28*/89** (32)	7*/81 (9)	
				24*/73*** (33)		
	4 tyg.		Galant 1994	29*/83 (35)	9*/83 (11)	

Odsetki pacjentów podano w zaokrągleniu do liczb całkowitych.

* Oszacowania wnioskodawcy ** Propionian flutykazonu podawany raz dziennie (rano) w dawce całkowitej 200 µg/dzień. *** Propionian flutykazonu podawany dwa razy dziennie (rano i wieczorem) w dawce całkowitej 200 µg/dzień. Dla dawki 100 µg/dzień MOM i FLU (dawka zgodna z ChPL flutykazonu) (3 badania) RR=0,44 (0,26; 0,76).

MOM vs BUD

Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w ocenie odpowiedzi na leczenie w grupie MOM vs BUD.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs BUD w dawce 200 µg/dzień – wyniki porównania pośredniego

Punkt końcowy / okres obserwacji		Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs BUD RR (95% CI)
				Interwencja	PLC	
Odpowiedź na leczenie	4 tyg.	MOM	Meltzer 1999 [^]	98*/133 (74)	77*/136 (57)	0,58 (0,28; 1,22)
		BUD	Wolthers 1992 ^{^^}	14*/24 (58)*	7*/27 (26)*	

Odsetki pacjentów podano w zaokrągleniu do pełnych liczb

* Oszacowania wnioskodawcy [^]odpowiedź na leczenie oceniana przez lekarza; ^{^^}odpowiedź na leczenie oceniana przez pacjentów Dla dawki 100 µg/dzień MOM i 200 µg/dzień BUD (dawka zgodna z ChPL budezonidu) (2 badania) RR=0,56 (0,27; 1,18).

b) Populacja dzieci ≥ 12 r.ż. i dorośli

Analizę pośrednią porównującą mometazon z flutykazonem w leczeniu SANN w populacji dzieci ≥ 12 r.ż. przeprowadzono z wykorzystaniem 5 badań RCT dla MOM oraz 17 badań RCT dla FLU. Natomiast dla porównania z budezonidem wykorzystano po 7 badań RCT bezpośrednio porównujących MOM vs PLC oraz BUD vs PLC.

MOM vs FLU

Nie uzyskano wyników świadczących o istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w ocenie wycofania z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia (lub braku skuteczności leczenia).

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs FLU w dawce 200 µg/dzień – wyniki porównania pośredniego

Punkt końcowy / okres obserwacji		Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs FLU RR (95% CI)
				Interwencja	PLC	

Punkt końcowy / okres obserwacji		Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs FLU RR (95% CI)
				Interwencja	PLC	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia/braku skuteczności leczenia	2 tyg.	MOM	Anolik 2008**	2/176 (1)	8/176 (5)	0,54 (0,10; 2,95)
			Prenner 2010**	0/220 (0)	1*/209 (1)	
	2 tyg.	FLU	Bronsky 1996**	0/117 (0)	3*/115 (3)	
			Howland 1996**	1/77 (1)	1/77 (3)	
			Meltze 2012 ***	0/189 (0)	3/201 (2)	
			Ratner 1998	4/150 (3)	4/150 (3)	
			Bernstein 2004**	0*/158 (0)	5/155 (3)	
4 tyg.						

Odsetki pacjentów podano w zaokrągleniu liczb całkowitych.

* oszacowania wnioskodawcy; ** odsetek pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia; *** odsetek pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

MOM vs BUD

Nie uzyskano wyników świadczących o istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w ocenie wycofania z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia (bez względu na zastosowaną dawkę BUD).

Tabela 27 Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs BUD – wyniki porównania pośredniego

Punkt końcowy / okres obserwacji		Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs BUD RR (95% CI)
				Interwencja	PLC	
MOM 200 µg/dzień vs BUD 400 µg/dzień						
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia	2 tyg.	MOM	Anolik 2008	2/176 (1)	8/176 (5)	1,61 (0,13; 17,79)
			Prenner 2010	0/220 (0)	1/209 (1)	
	3 tyg.	BUD	Day 1997	1/80 (1)	6/78 (8)*	
MOM 200 µg/dzień vs BUD 256 µg/dzień						
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia	2 tyg.	MOM	Anolik 2008	2/176 (1)	8/176 (5)	1,61 (0,13; 17,79)
			Prenner 2010	0/220 (0)	1/209 (1)	
	3 tyg.	BUD	Day 1997	1/80 (1)	6/78 (8)*	

Odsetki pacjentów podano w zaokrągleniu liczb całkowitych.

* oszacowania wnioskodawcy. Dla dawki 100 µg/dzień MOM i 200 µg/dzień BUD (dawka zgodna z ChPL budezonidu) (2 badania) RR=0,56 (0,27; 1,18).

c) Populacja osób dorosłych ≥ 18 r.ż.

Analizę pośrednią porównującą mometazon z flutykazonem w leczeniu SANN w populacji osób dorosłych ≥ 18 r.ż. przeprowadzono z wykorzystaniem 4 badań RCT dla MOM oraz 8 badań RCT dla FLU.

MOM vs FLU

Nie wykazano IS różnicy w ocenie konieczności zastosowania leczenia „ratunkowego” między ocenianymi interwencjami (MOM vs FLU) definiowanego, jako odsetek pacjentów, którzy w trakcie trwania badania zastosowali dodatkowe leki z powodu bardzo dużego nasilenia objawów. Wykazano natomiast IS większe ryzyko wycofania pacjentów z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia/braku skuteczności leczenia w ramieniu MOM względem FLU.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs FLU w dawce 200 µg/dzień – wyniki porównania pośredniego

Punkt końcowy / okres obserwacji		Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs FLU RR (95% CI)
				Interwencja	PLC	
Konieczność	4 tyg.	MOM	Hebert 1996 [^]	43*/126 (34)	68*/123 (55)	0,75 (0,55; 1,03)

Punkt końcowy / okres obserwacji	Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs FLU RR (95% CI)
			Interwencja	PLC	
zastosowania leczenia „ratunkowego” ^{&}	FLU	Dolovich 1994 ^{^^}	97*/127 (76)*	108*/116 (93)*	9,37 (1,11; 79,27)
		Van As A 1991 ^{^^^}	5/22 (23)	7/23 (30)	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia/braku skuteczności leczenia ^{&&}	MOM	Bronsky 1997	3/96 (3)	8/95 (8)	
		Hebert 1996	5/126 (4)	14/123 (11)	
	FLU	Dolovich 1994	1/127 (1)	24/116 (21)	
		4 tyg.			

Odsetki pacjentów podano w zaokrągleniu do liczb całkowitych.

* oszacowania wnioskodawcy; ^ jako leczenie „ratunkowe” stosowano loratadynę; ^^ jako leczenie „ratunkowe” stosowano leki doustne antyhistaminowe, krople do oczu oraz leki rozszerzające oskrzela; ^^ jako leczenie „ratunkowe” stosowano maleinian chlorfeniraminu. & Dla dawki 100 µg/dzień MOM i FLU (3 badania) RR=1,09 (0,81; 1,47). && Dla dawki 100 µg/dzień MOM i FLU (3 badania) RR = 14,35 (1,76; 116,93).

MOM vs BUD

Nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla MOM vs BUD w populacji osób dorosłych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, z uwagi na brak wspólnych punktów końcowych, brak wartości liczbowych przy ocenie efektywności klinicznej leków, lub z uwagi na różnice w definicjach punktów końcowych.

III. Populacja pacjentów dorosłych z polipami nosa – porównanie pośrednie

MOM vs FLU

Analizę pośrednią porównującą mometazon z flutykazonem w leczeniu polipów nosa u pacjentów dorosłych przeprowadzono przy uwzględnieniu 3 RCT dla mometazonu oraz 2 RCT dla flutykazonu. Okres obserwacji wynosił 4 miesiące w badaniach dotyczących mometazonu i 3 miesiące w badaniach dotyczących flutykazonu.

Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic między stosowaniem mometazonu i flutykazonu w żadnym z ocenianych punktów końcowych w zakresie skuteczności leczenia.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności MOM vs FLU w leczeniu polipów nosa – wyniki porównania pośredniego

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	n/N (%)		MOM vs FLU RR (95% CI)
			Interwencja	PLC	
MOM 200 µg/dzień vs FLU 400 µg/dzień					
Poprawa w zakresie wielkości polipów nosa ^{^^}	MOM	Stjärne 2006(2)	63/153 (41,2)	37*/145 (25,6)	0,94 (0,48; 1,82)**
	FLU	Keith 2000	14/52 (26,9)	8/52 (15,4)	
		Penttila 2000	12/48 (25,0)	7/47 (14,9)	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia ^{&^#}	MOM	Stjärne 2006(1)	1/102 (1,0)	5/106 (4,7)	0,53 (0,04; 7,87)
		Stjärne 2006(2)	8/153 (5,2)	27/145 (18,6)	
		Small 2005	3/115 (2,6)	6/117 (5,1)	
	FLU	Keith 2000	1/52 (1,9)	0/52 (0,0)	
		Penttila 2000	1/48 (2,0)	5/47 (10,6)	

* wartość skorygowana przez analityków Agencji

** obliczenia własne analityków Agencji & Dla dawki 400 µg/dzień MOM i FLU (dawka zgodna z ChPL) (4 badania) RR=0,68 (0,04; 12,45). ^ Dla dawki 200 µg/dzień MOM i 800 µg/dzień FLU (dawka zgodna z ChPL) (4 badania) RR=0,78 (0,14; 4,29) ^^ Dla dawki 200 µg/dzień MOM i 800 µg/dzień FLU (dawka zgodna z ChPL) (4 badania) RR=0,59 (0,26; 1,97). # Dla dawki 400 µg/dzień MOM i 800 µg/dzień FLU (dawka zgodna z ChPL) (3 badania) RR=1,0 (0,13; 7,54).

MOM vs BUD

Nie przeprowadzono porównania pośredniego mometazonu i budezonidu w zakresie skuteczności klinicznej ze względu na liczne różnice między odnalezionymi badaniami i/lub brak wartości liczbowych dla punktów końcowych w publikacjach źródłowych. Wnioskodawca przedstawił osobno wyniki porównania MOM vs PLC i BUD vs PLC (str. 174–192 AKL), których zdecydowano się nie powielać w niniejszej AWA.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania mometazonu został porównany z flutykazonem oraz z budezonidem w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z:

- całorocznym nieżytem nosa – porównanie bezpośrednie;
- sezonowym alergicznym nieżytem nosa – porównanie pośrednie;
- polipami nosa – porównanie pośrednie.

I. Populacja pacjentów z całorocznym nieżytem nosa - porównanie bezpośrednie**a) Populacja dzieci****MOM vs FLU**

W badaniu Mak 2013 nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa MOM vs FLU w populacji pediatrycznej.

MOM vs BUD

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MOM z BUD w populacji pediatrycznej z całorocznym alergicznym nieżytem nosa.

a) Populacja osób dorosłych**MOM vs FLU**

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa mometazonu w porównaniu z flutykazonem w populacji dorosłej zaczerpnięte z badań Mandl 1997, Gupta 2004 i NCT00783224. We wszystkich badaniach substancje te stosowano w dawce 200 µg/dzień. W żadnym z analizowanych badań nie wystąpiły istotne statystycznie różnice w występowaniu poszczególnych działań niepożądanych (krwawienia z nosa, bólu głowy, zapalenie gardła, kataru, pieczenia nosa, infekcji wirusowych, podrażnienia nosa, kichania, pogorszenia nasilenia kataru w wyniku leczenia, senności, łzawienia, kaszlu, wodnistego wycieku z nosa, zawrotów głowy, wysypki, infekcji górnych dróg oddechowych).

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa MOM vs FLU u pacjentów dorosłych (porównanie bezpośrednie)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	n/N (%)	RR (95% CI)
Zgon	Mandl 1997	MOM	0/181 (0,0)	-
		FLU	0/183 (0,0)	
Działania niepożądane ogółem		MOM	60/181 (33,1)	0,87 (0,66; 1,44)
		FLU	70/183 (38,3)	
Ciężkie zdarzenia	NCT00783224	MOM	0/143 (0,0)	Peto OR: 0,13 (0,00; 6,77)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	n/N (%)	RR (95% CI)
niepożądane		FLU	1/142 (0,7)***	
Wycofanie z udziału w badaniu	Mandl 1997	MOM	16/181 (8,8)	0,74 (0,40; 1,35)
		FLU	22/183 (12,0)	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	Mandl 1997	MOM	3/181 (1,7)	0,76 (0,17; 3,34)*
		FLU	4/183 (2,2)	
	Gupta 2004	MOM	0/36 (0,0)	-
		FLU	0/36 (0,0)	

* wartość skorygowana przez analityków Agencji

** obliczenia własne analityków Agencji

*** obserwowanym zdarzeniem niepożądanym był zabieg usunięcia zęba

MOM vs BUD

Bezpieczeństwo mometazonu w porównaniu z budezonidem oceniono na podstawie badań Naclerio 2003 i Bende 2002. W obu badaniach mometazon stosowano w dawce 200 µg/dzień, zaś dobową dawkę budezonidu wynosiła 128 µg (Naclerio 2003, Bende 2002) lub 256 µg (Bende 2002). Najważniejsze wyniki zostały zebrane w tabeli poniżej.

Nie wystąpiły istotne statystycznie różnice między interwencjami w zakresie odsetka pacjentów wycofujących się z badania z dowolnej przyczyny lub z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano też istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych działaniach niepożądanych.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa MOM vs BUD u pacjentów dorosłych (porównanie bezpośrednie)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	n/N (%)	RR (95% CI)
Wycofanie z udziału w badaniu	Bende 2002	MOM	5/106 (4,7*)	0,86 (0,27; 2,75)*
		BUD 128 µg/dzień	6/110 (5,5*)	
		BUD 256 µg/dzień	13/107 (12,1*)	0,39 (0,14; 1,05)*
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	Naclerio 2003	MOM	0/10 (0,0)	-
		BUD	0/10 (0,0)	
	Bende 2002	MOM	2/106 (1,9*)	2,08 (1,19; 22,55)*
		BUD 128 µg/dzień	1/110 (0,9*)	
		BUD 256 µg/dzień	5/107 (4,7*)	

* wartości skorygowane przez analityków Agencji

II. Populacja pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa – porównanie pośrednie

a) Populacja dzieci ≤ 18 r.ż

MOM vs FLU

Analiza profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii (MOM i FLU) nie wykazała IS różnic w ocenie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Nie wykazano także IS różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy terapią MOM i FLU w zakresie ryzyka wystąpienia bólu głowy, krwawienia z nosa, kichania i kaszlu (częstość występowania poszczególnych punktów końcowych nie przekroczyła 10% w żadnej z grup).

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa MOM i FLU w dawce 200 µg/ dzień – porównanie pośrednie

Punkt końcowy / okres obserwacji	Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs FLU RR (95% CI)	
			Interwencja	PLC		
Jakiegokolwiek działania niepożądane	4 tyg.	MOM	Meltzer 1999	19/133 (14)	31/136 (23)	0,72 (0,36; 1,43)
	4 tyg.	FLU	Boner 1995	13/46 (28)	23/50 (46)	
			Galant 1994	11/83 (13)	6/89 (7)	
			Grossman 1993	4/81 (5)	7/85 (8)	
	2 tyg.	FLU	Munk 1994	13/89* (15)	9/81 (11)	
				5/73** (7)		

Odsetki pacjentów podano w zaokrągleniu do pełnych liczb

* Propionian flutykazonu podawany raz dziennie (rano) w dawce całkowitej 200 µg/dzień. ** Propionian flutykazonu podawany dwa razy dziennie (rano i wieczorem) w dawce całkowitej 200 µg/dzień

MOM vs BUD

Przeprowadzenie porównania pośredniego dot. oceny profilu bezpieczeństwa było możliwe jedynie dla dawek leków:

- MOM 100 µg/dzień vs BUD 256 µg/dzień
- MOM 200 µg/dzień vs BUD 200 µg/dzień

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała IS różnicy w grupie MOM vs BUD w ocenie częstości wystąpienia krwawienia z nosa, kichania, czy podrażnienia nosa. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 128-130

b) Populacja dzieci ≥ 12 r.ż. i dorosłych

MOM vs FLU

Analiza profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii (MOM i FLU) nie wykazała IS różnic w ocenie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Nie wykazano także IS różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy terapią MOM i FLU w zakresie ryzyka wystąpienia bólu głowy, krwawienia z nosa, senności, dyskomfortu w obrębie nosa (ból głowy był najczęściej występującym działaniem niepożądanym).

Ponadto nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w ocenie wycofania z udziału w badaniu oraz wycofania z powodu działań niepożądanych.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa MOM i FLU w dawce 200 µg/ dzień – porównanie pośrednie

Punkt końcowy / okres obserwacji	Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs FLU RR (95% CI)	
			Interwencja	PLC		
Jakiegokolwiek działania niepożądane	2 tyg.	MOM	Anolik 2008	63*/176 (36)	72*/176 (41)	0,54 (0,10; 2,95)
			Prenner 2010	11/220 (5)	7/209 (3)	
			Meltzer 1999**	5/139 (4)	8/142 (6)	
	4 tyg.	FLU	Bernstein 2004	70*/158 (44)	62*/155 (40)	

Odsetki pacjentów podano w zaokrągleniu do pełnych liczb

* Oszacowania wnioskodawcy ** wyniki przedstawiono dla populacji ITT

MOM vs BUD

Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało IS różnicy (MOM vs BUD) w ocenie częstości wycofywania z udziału w badaniu ogółem oraz z powodu działań niepożądanych, bez względu na przyjmowaną dawkę budezonidu.

Wynik porównania pośredniego wskazały także, że podanie mometazonu w dawce 200 µg/dzień w porównaniu do budezonidu w dawce 400 µg/dzień, 256 µg/dzień lub 200 µg/dzień nie wiąże się IS różnicą w zakresie ryzyka wystąpienia bólu głowy i krwawienia nosa, w okresie obserwacji wynoszącym 2–3 tygodnie.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa MOM i BUD – porównanie pośrednie

Punkt końcowy / okres obserwacji	Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs BUD RR (95% CI)	
			Interwencja	PLC		
MOM 200 µg/dzień vs BUD 400 µg/dzień						
Wycofanie z udziału w badaniu	2 tyg.	MOM	Anolik 2008	9/176 (5)	19/176 (11)	1,42 (0,05;36,76)
	3 tyg.	BUD	Cameron 1984	0/30 (0)*	1/30 (3)*	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	2 tyg.	MOM	Anolik 2008	4/176 (2)	8/176 (5)	1,26 (0,09;18,23)
	3 tyg.	BUD	Cameron 1984	0/30 (0)*	1/30 (3)*	
MOM 200 µg/dzień vs BUD 256 µg/dzień						
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	2 tyg.	MOM	Anolik 2008	4/176 (2)	8/176 (5)	0,67 (0,03; 12,74)
			Prenner 2010	2*/220 (1)	1*/209 (1)	
	3 tyg.	BUD	Day 1997	1/80 (1)*	1/78 (1)	
MOM 200 µg/dzień vs BUD 200 µg/dzień						
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	2 tyg.	MOM	Anolik 2008	4/176 (2)	8/176 (5)	0,62 (0,05; 7,37)
			Prenner 2010	2*/220 (1)	1*/209 (1)	
	3 tyg.	BUD	Simpson 1994	1/35 (3)	1/36 (3)	
			Wolthers 1992	0/14 (0)	0/15 (0)	

Odsetki pacjentów podano w zaokrągleniu do pełnych liczb * Oszacowania wnioskodawcy

c) Populacja osób dorosłych ≥ 18 r.ż.

MOM vs FLU

Wykazano IS różnicę w częstości wycofania z udziału w badaniu na niekorzyść MOM. Nie wykazano natomiast aby odsetek pacjentów w ramieniu MOM IS różnił się w ocenie wycofania z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz w częstości wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z leczeniem vs grupy FLU. Nie wykazano także IS różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy terapią MOM i FLU w zakresie ryzyka wystąpienia bólu głowy, krwawienia z nosa, podrażnienia nosa, kichania, pieczenia nosa, bólu gardła (ból głowy był najczęściej występującym działaniem niepożądanym).

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii MOM vs FLU w dawce 200 µg/dzień – wyniki porównania pośredniego

Punkt końcowy / okres obserwacji	Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs FLU RR (95% CI)	
			Interwencja	PLC		
Wycofanie z udziału	4 tyg.	MOM	Bronsky 1997	10/96 (10)*	16/95 (17)*	7,86 (1,9; 32,4)**

Punkt końcowy / okres obserwacji		Interwencja	Badanie	n/N (%)		Porównanie pośrednie MOM vs FLU RR (95% CI)	
				Interwencja	PLC		
w badaniu			Hebert 1996	14/126 (11)	27/123 (22)		
		FLU	Dolovich 1994	2/138 (1)*	29/139 (21)*		
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	4 tyg.	MOM	Bronsky 1997	5/96 (5)*	4/95 (4)*	5,87 (0,60; 57;46)^^	
			Hebert 1996	5/126 (4)	6/123 (5)		
	2 tyg.	FLU	Ratner 1992	0/106 (0)	2/104 (2)		
			4 tyg.	Dolovich 1994	0/138 (0)*		3/139 (2)*
Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem	4 tyg.	MOM	Bronsky 1997	25/98 (26)*	31/95 (33)*	0,75 (0,48; 1,17)^^	
			Hebert 1996	32/125 (26)	43/121 (22)		
	2 tyg.	FLU	Ratner 1992	19/106 (18)	19/104 (18)		
			4 tyg.	Dockhorn 1993	18/101 (18)*		16/100 (18)*
			4 tyg.	Van Bavel 1994	12/24 (50)*		13/24 (54)*

Odsetki pacjentów podano w zaokrągleniu do pełnych liczb

* oszacowania wnioskodawcy; ** wartości skorygowane przez analityków Agencji ^ Dla dawki 100 µg/dzień MOM i FLU (3 badania) RR=3,35 (1,20; 9,33), p=0,02; ^^ Dla dawki 100 µg/dzień MOM i FLU, wyniki NS.

MOM vs BUD

Nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla MOM vs BUD w populacji osób dorosłych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa z uwagi na brak wspólnych punktów końcowych, brak wartości liczbowych przy ocenie efektywności klinicznej leków, lub z uwagi na różnice w definicjach punktów końcowych.

III. Populacja pacjentów dorosłych z polipami nosa – porównanie pośrednie

MOM vs FLU

Analizę pośrednią porównującą mometazon z flutykazonem w zakresie bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych z polipami nosa przeprowadzono przy uwzględnieniu 3 RCT dla mometazonu oraz 2 RCT dla flutykazonu. Okres obserwacji wynosił 4 miesiące w badaniach dotyczących mometazonu i 3 miesiące w badaniach dotyczących flutykazonu. Wybrane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między mometazonem i flutykazonem w zakresie odsetka pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniu z jakiegokolwiek przyczyny lub z powodu zdarzeń niepożądanych, oraz w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (definiowanych jako być może, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z zastosowanym leczeniem). Nie wykazano też istotnych statystycznie różnic w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych: bólu głowy, infekcji górnego układu oddechowego, krwawienia z nosa (wyniki nieprzedstawione w tabeli).

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa MOM vs FLU w leczeniu polipów nosa (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	n/N (%)		MOM vs FLU RR (95% CI)
			Interwencja	PLC	
MOM 200 µg/dzień vs FLU 400 µg/dzień					
Wycofanie z udziału w badaniu	MOM	Stjärne 2006(1)	8/102 (7,8)	19/106 (17,9)	2,39 (0,68; 8,35)
		Stjärne 2006(2)	19/153 (12,4)	44/145 (30,3)	
		Small 2005	14/115 (12,17)	22/117 (18,8)	
	FLU	Keith 2000	1/52 (1,9)	5/52 (9,6)	
		Penttila 2000	2/48 (4,2)	10/47 (21,3)	

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	n/N (%)		MOM vs FLU RR (95% CI)
			Interwencja	PLC	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	MOM	Stjärne 2006(1)	0/102 (0,0)	1/106 (0,9)	2,42 (0,30; 19,61)
		Stjärne 2006(2)	1/153 (0,7)	4/145 (2,8)	
		Small 2005	2/115 (1,7)	4/117 (3,4)	
	FLU	Keith 2000	0/52 (0,0)	3/52 (5,8)	
		Penttila 2000	1/48 (2,1)	6/47 (12,8)	
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	MOM	Stjärne 2006(1)	54/102 (52,9)	54/106 (50,9)	0,76 (0,34; 1,70)
		Stjärne 2006(2)	29/153 (19,0)	19/143* (13,3)	
		Small 2005	56/115 (48,7)	64/117 (54,7)	
	FLU	Keith 2000	12/52 (23,1)	9/52 (17,3)	
MOM 400 µg/dzień vs FLU 400 µg/dzień					
Wycofanie z udziału w badaniu	MOM	Stjärne 2006(1)	9/102 (8,8)	19/106 (17,9)	2,71 (0,74; 9,91)
		Small 2005	13/122 (10,7)	22/117 (18,8)	
	FLU	Keith 2000	1/52 (1,9)	5/52 (9,6)	
		Penttila 2000	2/48 (4,2)	10/47 (21,3)	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	MOM	Stjärne 2006(1)	0/102 (0,0)	1/106 (0,9)	5,25 (0,64; 43,27)
		Small 2005	4/122 (3,3)	4/117 (3,4)	
	FLU	Keith 2000	0/52 (0,0)	3/52 (5,8)	
		Penttila 2000	1/48 (2,1)	6/47 (12,8)	
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	MOM	Stjärne 2006(1)	57/102 (55,9)	54/106 (50,9)	0,74 (0,33; 1,65)
		Small 2005	60/122 (49,2)	64/117 (54,7)	
	FLU	Keith 2000	12/52 (23,1)	9/52 (17,3)	
MOM 200 µg/dzień vs FLU 800 µg/dzień					
Wycofanie z udziału w badaniu	MOM	Stjärne 2006(1)	8/102 (7,8)	19/106 (17,9)	1,19 (0,38; 3,73)
		Stjärne 2006(2)	19/153 (12,4)	44/145 (30,3)	
		Small 2005	14/115 (12,17)	22/117 (18,8)	
	FLU	Penttila 2000	4/47 (8,5)	10/47 (21,3)	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	MOM	Stjärne 2006(1)	0/102 (0,0)	1/106 (0,9)	1,13 (0,16; 8,16)
		Stjärne 2006(2)	1/153 (0,7)	4/145 (2,8)	
		Small 2005	2/115 (1,7)	4/117 (3,4)	
	FLU	Penttila 2000	2/47 (4,3)	6/47 (12,8)	
MOM 400 µg/dzień vs FLU 800 µg/dzień					
Wycofanie z udziału w badaniu	MOM	Stjärne 2006(1)	3/102 (2,9)	5/106 (4,7)	1,33 (0,41; 4,39)
		Small 2005	1/122 (0,8)	6/117 (5,1)	
	FLU	Penttila 2000	2/47 (4,3)	5/47 (10,6)	
Wycofanie z udziału w badaniu	MOM	Stjärne	9/102 (8,8)	19/106 (17,9)	2,46 (0,34; 18,02)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	n/N (%)		MOM vs FLU RR (95% CI)
			Interwencja	PLC	
z powodu zdarzeń niepożądanych		2006(1)			
		Small 2005	13/122 (10,7)	22/117 (18,8)	
	FLU	Penttila 2000	2/47 (4,3)	6/47 (12,8)	

* wartości skorygowane przez analityków Agencji

MOM vs BUD

Do porównania pośredniego mometazonu z budezonidem w zakresie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów dorosłych z polipami nosa włączono 3 RCT dla MOM 2 RCT dla BUD. Okres obserwacji wynosił 4 miesiące w badaniach dotyczących mometazonu i 2 (Jankowski 2001) lub 3 (Johansen 1993) miesiące w badaniach dotyczących budezonidu. Wybrane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między mometazonem i budezonidem w zakresie odsetka pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniu z jakiegokolwiek przyczyny lub z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano też istotnych statystycznie różnic między MOM i BUD w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych: bólu głowy, infekcji górnego układu oddechowego, podrażnienia gardła, krwawienia z nosa, pieczenia nosa (wyniki nieprzedstawione w tabeli).

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa MOM vs BUD u pacjentów z polipami nosa (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	n/N (%)		MOM vs BUD RR (95% CI)
			Interwencja	PLC	
MOM 200 µg/dzień vs BUD 256 µg/dzień					
Wycofanie z udziału w badaniu	MOM	Stjärne 2006(1)	8/102 (7,8)	19/106 (17,9)	0,45 (0,13; 1,50)
		Stjärne 2006(2)	19/153 (12,4)	44/145 (30,3)	
		Small 2005	14/115 (12,17)	22/117 (18,8)	
	BUD	Jankowski 2001	5/42 (11,9)	5/45 (11,1)	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	MOM	Stjärne 2006(1)	0/102 (0,0)	1/106 (0,9)	0,07 (0,00; 1,82)
		Stjärne 2006(2)	1/153 (0,7)	4/145 (2,8)	
		Small 2005	2/115 (1,7)	4/117 (3,4)	
	BUD	Jankowski 2001	2/42 (4,8)	0/45 (0,0)	
MOM 400 µg/dzień vs BUD 256 µg/dzień					
Wycofanie z udziału w badaniu	MOM	Stjärne 2006(1)	9/102 (8,8)	19/106 (17,9)	0,50 (0,14; 1,76)
		Small 2005	13/122 (10,7)	22/117 (18,8)	
	BUD	Jankowski 2001	5/42 (11,9)	5/45 (11,1)	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	MOM	Stjärne 2006(1)	0/102 (0,0)	1/106 (0,9)	0,15 (0,01; 3,98)
		Small 2005	4/122 (3,3)	4/117 (3,4)	
	BUD	Jankowski 2001	2/42 (4,8)	0/45 (0,0)	

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

Sezonowe i całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa

W wyniku przeszukania medycznych baz danych wnioskodawca zidentyfikował 16 opracowań wtórnych dotyczących stosowania furoinianu mometazonu w leczeniu objawów sezonowego i całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz w leczeniu polipów nosa. W 9 przeglądach wskazano na skuteczność mometazonu w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, natomiast w 2 wskazano na jego skuteczność w leczeniu polipów nosa. Metaanaliza przeprowadzona w przeglądzie Shafer 2011 wykazała, iż największą redukcję ogólnego wskaźnika objawów nosowych względem wartości początkowych uzyskiwano w przypadku zastosowania u pacjentów mometazonu, następnie flutykazonu i budezonidu. W zakresie objawów ocznych największą skutecznością odznaczał się budezonid, następnie mometazon i flutykazon. Wnioskodawca wskazał, iż w opracowaniu Baldwin 2008 wskazano, iż mometazon jest dobrze tolerowany przez pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, a częstotliwość występowania działań niepożądanych jest porównywalna z częstością obserwowaną u pacjentów stosujących placebo oraz inne donosowe glikokortykosteroidy. Ponadto w przeglądzie Waddell 2003 zwraca się uwagę na brak dowodów wskazujących na negatywny wpływ mometazonu na wzrastanie u dzieci. Natomiast w opracowaniu wtórnym Beana-Cagnani 2004 nie zaobserwowano negatywnego wpływu mometazonu na tworzenie kości i wchłanianie wapnia. W publikacji Baldwin 2008 przytoczono również badanie ankietowe dotyczące preferencji pacjentów, z którego wynikało, iż pacjenci preferują stosowanie mometazonu w porównaniu z flutykazonem.

Polipy nosa

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Kalish 2012 stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem budezonidu a placebo w zakresie odsetka pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie polipów, podczas gdy stosowanie mometazonu i flutykazonu wiązało się z redukcją rozmiarów polipów u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w porównaniu z placebo. W wyniku przeglądu stwierdzono, iż częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach przyjmujących glikokortykosteroidy.

4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w oparciu o dane zawarte w ChPL. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania preparatu Metmin, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA), Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb i Thmopson Mcromedex®.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa analitycy Agencji zidentyfikowali ponadto informację przedstawioną w Prescrire 2007, która dotyczyła zaburzeń psychicznych związanych ze stosowaniem sterydów podawanych w inhalacji i donosowo. W publikacji odniesiono się do badania analizującego 383 zdarzenia neuropsychiatryczne wymienione w bazie Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring), które dotyczyły pacjentów od 2 do 92 r.ż., stosujących kortykosteroidy donosowe. Działania niepożądane dotyczyły bezsenności, nerwowości, depresji, dezorientacji, niepokoju, podniecenia i niestabilności emocjonalnej. Kortykosteroidami podawanymi pacjentom włączonym do analizy były: flutykazon, beklometazon, mometazon i budezonid. U 87 pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu stosowania glikokortykosteroidów. Leki zostały ponownie podane 34 pacjentom, z których u 25 doszło do nawrotu objawów.

ChPL Metmin

Zgodnie z ChPL Metmin podczas stosowania leku dochodzi do bardzo częstego ($\geq 1/10$) występowania krwawienia z nosa (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa). Do częstych

działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Metmin należą: zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych (notowane niezbyt często przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa), ból głowy, krwawienie z nosa, odczucie pieczenia w nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, owrzodzenie błony śluzowej nosa, podrażnienie gardła (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa).

U dzieci częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych w badaniach klinicznych była porównywalna do placebo, np. krwawienie z nosa (6%), bóle głowy (3%), podrażnienie błony śluzowej nosa (2%) i kichanie (2%).

FDA

Wnioskodawca na stronie amerykańskiej Agencji ds. żywności i leków odnalazł m.in. przegląd z 2012 roku (Pediatric Postmarket Adverse Event Review) dotyczący działań niepożądanych w populacji pediatrycznej, które odnotowano po wprowadzeniu leku Nasonex do obrotu. Informacje przedstawione przez wnioskodawcę zostały uzupełnione o występowanie ciężkich działań niepożądanych związanych z centralnym układem nerwowym.

We wspomnianym przeglądzie przeanalizowano 89 przypadków dzieci i odnotowano 2 zgony, które związane były z równoczesnym stosowaniem innych leków oraz przebiegiem chorób współistniejących. Wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych były działania związane z: układem oddechowym (11 przypadków), reakcje nadwrażliwości (10 przypadków), zaburzenia widzenia (11 przypadków), zaburzenia ruchu (3 przypadki) oraz infekcje (2 przypadki).

Wśród ciężkich działań niepożądanych wymieniono: działania niepożądane związane z centralnym układem nerwowym (27 przypadków, w tym: zdarzenia neuropsychiatryczne N=12; napady N=9; ogólne zaburzenia ze strony centralnego układu nerwowego N=7); zaburzenia metaboliczne (3 przypadki); zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego i nerek (3 przypadki) i inne poważne zdarzenia jednorazowe (3 przypadki).

EMA

Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

Dodatkowe badania kliniczne

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, wnioskodawca włączył:

- 4 badania kliniczne (3 we wskazaniu CANN, 1 SANN), oceniające profil bezpieczeństwa stosowania mometazonu, z których wynika, że wśród najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowuje się krwawienie z nosa, ból głowy, kaszel oraz kichanie;
- 2 analizy post hoc i 4 analizy zbiorcze (5 we wskazaniu SANN, 1 SANN + CANN), oceniające profil bezpieczeństwa stosowania mometazonu, z których wynika, że wśród najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowuje się krwawienie z nosa, ból głowy, ból i zapalenie gardła, senność, pieczenie śluzówki nosa oraz kichanie;
- 2 opracowania wtórne (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa), w których działaniami niepożądanymi najczęściej obserwowanymi podczas leczenia mometazonem były (łącznie z dwóch badań): ból głowy, krwawienie z nosa, zakażenia wirusowe, zapalenie gardła.

4.3. Komentarz Agencji

Ocena skuteczności z badań randomizowanych bezpośrednio porównujących mometazon względem flutykazonu oraz budezonidu została przeprowadzona na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych. Porównanie pośrednie było ograniczone tylko do niektórych punktów końcowych z uwagi na znaczne różnice między badaniami w ich definicji czy sposobie przedstawienia danych.

Całkowita ocena objawów (ang. *total symptom score*), całkowite zużycie leków (ang. *total medication score*), ocena pojedynczych objawów (ang. *individual symptom scores*), jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia przy użyciu zwalidowanego kwestionariusza (ang. *health related Quality of Life (HRQoL)*), dni wolne od objawów choroby (ang. *symptom free days*), objaw mierzony za pomocą skali analogowej VAS, poprawa stanu

zdrowia pacjenta w ocenie lekarza i pacjenta stanowią istotne punkty końcowe w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (EMA 2008).

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących furoinian mometazonu względem analizowanych komparatorów (propionian flutykazonu i budezonid) w leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, całorocznego niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz w leczeniu polipów nosa. Dostępne dane pozwoliły na przeprowadzenie porównania bezpośredniego w całorocznym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa jedynie w populacji osób dorosłych. Wnioskodawca ostatecznie przeprowadził porównanie pośrednie poprzez odnalezienie badań klinicznych, w których zestawiane są technologie w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo). Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę Buchera.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki z badań dot. preferencji sensorycznych pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, które w ocenie analityków Agencji są niejednoznaczne. Z jednej strony badania wskazują na brak IS różnic między mometazonem a flutykazonem i budezonidem m.in. w zakresie: komfortu stosowania, sptywania leku do gardła, chęci kichania, smaku, jak i w zakresie liczby podrażnień, z drugiej strony natomiast stosowanie furoinianu mometazonu w porównaniu do propionianu flutykazonu i budezonidu wiąże się z istotnie statystycznie: mniejszą ilością podrażnień, bardziej przyjemnym zapachem, lepszym nawilżeniem nosa jak i mniejszą siłą posmaku. Badania kliniczne dowodzą także, że flutykazon jest bardziej preferowany od mometazonu. W związku z tym wnioskowanie na podstawie dostępnych dowodów naukowych w zakresie preferencji pacjenta wiąże się z dużym ograniczeniem (szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy str. 202-209).

Substancja czynna mometazon w tej samej postaci i dawce (produkt leczniczy Nasometin) i w tym samym wskazaniu była już przedmiotem oceny Agencji. Przyjęto wówczas (podobnie jak w niniejszej analizie), że flutykazon oraz budezonid będą stanowiły technologie alternatywne względem mometazonu. Autorzy ówczesnej analizy nie przeprowadzili jednakże porównań pośrednich oceniających skuteczność MOM vs BUD, wyjaśniając, że budezonid został uznany jako komparator dodatkowy z uwagi na niewielki udział w rynku refundowanych GKS stosowanych w Polsce. W kryteriach włączenia, do poprzedniego przeglądu systematycznego, zapis dot. dawkowania budezonidu (200 lub 400 µg/dzień) uniemożliwił włączenie 2 badań, które stanowiły podstawę do wnioskowania na temat skuteczności leku Metmin w porównaniu z budezonidem w zakresie leczenia objawów całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej (badanie to uwzględniało stosowanie budezonidu w dawkach mniejszych (128 µg/dzień i 256 µg/dzień) niż zalecana dawka początkowa leku (400 µg/dzień)). Analiza danych ze wspomnianych badań wykazała brak IS różnicy między MOM a BUD w niższej dawce w zakresie ryzyka braku skuteczności leczenia oraz jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza RQLQ. Natomiast stosowanie MOM względem BUD w dawce 256 µg/dzień wiąże się prawdopodobnie z istotnie statystycznie mniejszą poprawą nosowego szczytowego przepływu wdechowego i wolniejszym rozpoczęciem działania leku w okresie obserwacji wynoszącym 10 dni. Przeprowadzone porównania pośrednie we wszystkich pozostałych wskazaniach nie wykazały IS różnic między porównywanymi technologiami.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Metmin (furoinian mometazonu) w postaci aerozolu do nosa, stosowanego w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

Interwencje

Mometazon (Metmin) w postaci aerozolu do nosa.

Propionian flutykazonu w postaci aerozolu lub kropli do nosa.

Budezonid w postaci aerozolu do nosa.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjenta).

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Horyzont czasowy

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów:

- Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: [redacted].
- Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa: [redacted].
- Leczenie polipów nosa: [redacted].

Model

Model dostarczony został przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu MS Excel. Ze względu na porównywalną skuteczność interwencji i komparatorów założono taki sam efekt QALY. Założenie to było podstawą do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. W modelu uwzględniono koszty technologii wnioskowanej i komparatorów (flutykazonu i budezonidu) oraz koszt wizyt ambulatoryjnych i koszt diagnostyki, które nie różniły się między substancjami.

Horyzont czasowy podzielono na interwały o długości:

- 1 tygodnia (0,02 lat) w przypadku sezonowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- 1 miesiąca (0,08 lat) w przypadku całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz polipów nosa.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na niewielkie różnice między porównywanymi interwencjami oraz z uwagi na brak możliwości przełożenia otrzymanych wyników do wag użyteczności nie uwzględniano w AE danych dotyczących skuteczności klinicznej.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty technologii wnioskowanej i komparatorów, tj. koszty leków oraz koszty porad ambulatoryjnych. We wskazaniu polipy nosa, uwzględniono także koszt diagnostyki. Dawki leków przyjęto na podstawie zdefiniowanej dziennej dawki wg WHO (200 µg, jednakowa dla analizowanych glikokortykosteroidów), która jest tożsama z zalecaną w ChPL dawką mometazonu, flutykazonu u osób od 12 roku życia (u osób < 12 r.ż leczenie od 100 µg), i niższa w przypadku budezonidu. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem dawkowania leków określonego na podstawie 3 opinii ekspertów.

Koszty wizyt ambulatoryjnych oszacowano na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych. Zgodnie z opinią ekspertów konieczne jest [] oraz [] [] odpowiednio w przypadku sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz polipów nosa (miesięczny koszt podania leku obliczono jako iloraz ważonego kosztu wizyty oraz liczby wizyt w miesiącu).

Na podstawie opinii 1 eksperta uwzględniono dodatkowy koszt związany z konsultacją laryngologiczną w przypadku pacjentów z polipami nosa.

Koszty leczenia mometazonem

W analizie założono włączenie produktu leczniczego Metmin do grupy limitowej 196.0 *Kortykosteroidy do stosowania do nosa* i odpłatność na poziomie 50%. Przyjęto cenę zbytu netto wynoszącą [] za opakowanie zawierające 140 dawek po 50 µg mometazonu.

Koszty leczenia propionianem flutykazonu i budezonidem

Ceny preparatów zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dn. 23 grudnia 2015 r. (aktualne na dzień złożenia wniosku).

Przy ocenie średniego ważonego kosztu 1 mg flutykazonu oraz budezonidu uwzględniono wielkość sprzedaży w DDD leków refundowanych we wrześniu 2015 r. określoną na podstawie komunikatów DGL NFZ oraz informacji o zawartości DDD poszczególnych produktów leczniczych. Koszt flutykazonu różni się w zależności od wskazania - w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa, w tym alergicznego, uwzględniono wyłącznie preparaty w postaci aerozolu do nosa, natomiast w przypadku polipów nosa uwzględniono wyłącznie preparat w postaci kropli do nosa.

Użyteczności stanów zdrowia

Dla wskazań sezonowe alergiczne i całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa przyjęto użyteczności na podstawie publikacji Majani 2001, wynoszące odpowiednio 0,80 i 0,83, a w leczenie polipów nosa 0,79 z publikacji Serrano 2005.

Dyskontowanie

Przeprowadzono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych w związku z horyzontem czasowym analizy przekraczającym 1 rok w przypadku wariantu analizy wrażliwości dla polipów nosa.

Tabela 38. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Stopy dyskontowania	kosztów [%]	5	Wytyczne AOTMiT z 2009 r.; Rozporządzenie MZ z 2 kwietnia 2012 r.
	efektów [%]	3,5	
Horyzont czasowy	sezonowe zapalenie błony śluzowej [lata]	[]	Badanie kwestionariuszowe
	całoroczne zapalenie błony śluzowej [lata]	[]	

Parametr		Wartość	Źródło
	polipy nosa [lata]		
Dobowa dawka MOM we wskazaniu	sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	200 µg	na podstawie wielkości DDD
	całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa		
	polipy nosa		
Dobowa dawka FLU we wskazaniu	sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	200 µg	
	całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa		
	polipy nosa		
Dobowa dawka BUD we wskazaniu	sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	200 µg	
	całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa		
	polipy nosa		
Koszty			
Koszt 1 mg preparatu Metmin	dla NFZ	0,0019 zł	założenie wnioskodawcy
	dla pacjenta		
Koszt 1 mg FLU – aerozol do nosa	dla NFZ	0,0019 zł	Obwieszczenie MZ z dn. 23 grudnia 2015 r., komunikaty DGL
	dla pacjenta	0,0021 zł	
Koszt 1 mg FLU – krople do nosa	dla NFZ	0,0019 zł	
	dla pacjenta	0,0019 zł	
Koszt 1 mg BUD – krople do nosa	dla NFZ	0,0009 zł	Obwieszczenie MZ z dn. 23 grudnia 2015 r.,
	dla pacjenta	0,0009 zł	
Miesięczny koszt podania leków – p. NFZ	Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	52,16 zł	Badanie kwestionariuszowe; Informator o umowach zwartych przez poszczególne Oddziały NFZ
	Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa	12,54 zł	
	Polipy nosa	15,30 zł	
Wagi użyteczności			
Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa		0,80	Majani 2001
Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa		0,83	
Polipy nosa		0,79	Serrano 2005

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej dla porównania MOM vs FLU

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	MOM	FLU	MOM	FLU
Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa				
Koszt farmakoterapii [zł]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	MOM	FLU	MOM	FLU
Koszt diagnostyki [zł]	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszt wizyt ambulatoryjnych [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	0,00		2,53	
Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa				
Koszt farmakoterapii [zł]				
Koszt diagnostyki [zł]	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszt wizyt ambulatoryjnych [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	-0,01		10,86	
Leczenie polipów nosa				
Koszt farmakoterapii [zł]				
Koszt diagnostyki [zł]				
Koszt wizyt ambulatoryjnych [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	0,00		20,82	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Metmin w miejsce flutykazonu wiąże się z takimi samymi kosztami w każdym ze wskazań z perspektywy NFZ (w przypadku całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa Metmin okazał się tańszy o 0,01 zł vs FLU) oraz wyższymi kosztami z perspektywy wspólnej we wszystkich analizowanych wskazaniach.

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej dla porównania MOM vs BUD

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	MOM	BUD	MOM	BUD
Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa				
Koszt farmakoterapii [zł]				
Koszt diagnostyki [zł]	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszt wizyt ambulatoryjnych [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	10,97		26,79	
Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa				
Koszt farmakoterapii [zł]				
Koszt diagnostyki [zł]	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszt wizyt ambulatoryjnych [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	47,19		115,20	
Leczenie polipów nosa				
Koszt farmakoterapii [zł]				
Koszt diagnostyki [zł]				
Koszt wizyt ambulatoryjnych [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	47,16		115,15	

Według oszacowań wnioskodawcy Metmin jest technologią droższą od budezonidu w każdym ze wskazań niezależnie od przyjętej perspektywy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela poniżej zawiera wyniki analizy progowej wnioskodawcy. Została ona przeprowadzona zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

Tabela 41. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto wnioskodawcy

Kryterium	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	vs FLU	vs BUD	vs FLU	vs BUD
Różnica kosztów stosowania technologii wnioskowanej i komparatora równa zero (zgodna z § 5. ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia)	warunek spełniony dla ceny zbytu netto nie niższej od 18,90 zł*	5,79 zł	17,92 zł	5,79 zł
Koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania żadnego z komparatorów (zgodna z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia)	5,79 zł		5,79 zł	

* Wartość przedstawiona przez wnioskodawcę będąca wynikiem błędnych obliczeń. Faktycznie cena detaliczna Metmin jest równa limitowi finansowania przy CZN 17,92 zł i powyżej tej ceny koszt mometazonu nie różni się od kosztu flutykazonu z perspektywy NFZ.

Nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej produktu leczniczego Metmin w perspektywie NFZ, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania propionianu flutykazonu, ponieważ koszt stosowania obu technologii jest taki sam dla każdej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii większej lub równej 17,92 zł (zaś niższy przy cenach niższych od 17,92 zł). Natomiast w perspektywie wspólnej cena progowa względem flutykazonu wynosi 17,92 zł. Wartość ceny zbytu netto technologii ocenianej w odniesieniu do budezonidu wynosi 5,79 zł w obu perspektywach we wszystkich wskazaniach i jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto.

W związku z brakiem różnic między MOM i FLU oraz MOM vs BUD w pierwszorzędowych punktach końcowych randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność ww. technologii w analizowanych wskazaniach w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, w związku z czym powyższy sposób wyznaczenia ceny progowej jest prawidłowy.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Dla porównania MOM względem FLU i BUD przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano przyjęcie minimalnej bądź maksymalnej wartości następujących parametrów:

- odsetek kobiet (analiza jednokierunkowa),
- średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii (analiza jednokierunkowa),
- zależna od wieku jakość życia populacji ogólnej Polski (analiza jednokierunkowa),
- waga jakości życia wśród analizowanej populacji (analiza jednokierunkowa),
- horyzont czasowy (analiza jednokierunkowa),
- dawkowanie MOM, FLU i BUD na podstawie badań klinicznych (analiza jednokierunkowa) i na podstawie opinii ekspertów (analiza wielokierunkowa)²,
- miesięczny koszt diagnostyki MOM, FLU i BUD we wskazaniu polipy nosa (analiza jednokierunkowa),

² Dawkowanie ocenianej interwencji uwzględnione w ramach analizy podstawowej ma charakter maksymalny i stanowi konserwatywne założenia analizy. Dla flutykazonu dobową dawkę wynosi 133,33 µg w sezonowym alergicznym i całorocznym zapaleniu błony śluzowej nosa, w leczeniu polipów nosa 200 µg. Natomiast dla budezonidu 82 µg w sezonowym alergicznym i 114 µg całorocznym zapaleniu błony śluzowej nosa, i w leczeniu polipów nosa 176 µg.

- dyskontowanie na poziomie 5%, a następnie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz 0% dla wyników i 5% dla kosztów (analiza wielokierunkowa),
- miesięczny koszt porad ambulatoryjnych MOM, FLU i BUD we wszystkich analizowanych wskazaniach (analiza jednokierunkowa),
- koszt 1 mg FLU i BUD (analiza wielokierunkowa),

przy czym z perspektywy NFZ koszt leczenia FLU i BUD jest niezmienny (zmianie ulega jedynie koszt FLU w postaci aerozolu do nosa w perspektywie pacjenta z 0,019 zł do 0,021 zł). W przypadku analizy jednokierunkowej przyjęcie górnej granicy dla horyzontu czasowego z perspektywy NFZ wpłynęło na wnioskowanie (dotyczy wyłącznie wskazania: sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; różnica w kosztach całkowitych pomiędzy MOM a FLU równa -0,01 zł). W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, zmiana wnioskowania nastąpiła w przypadku przyjęcia założeń odnośnie:

- a) dawkowania – dotyczy wszystkich analizowanych wskazań, technologia wnioskowana dotychczas droższa stała się technologią tańszą z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej w przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i polipów nosa,
- b) uwzględnienia wszystkich postaci flutykazonu - zmiana wnioskowania w odniesieniu do flutykazonu z perspektywy płatnika publicznego (różnica w kosztach całkowitych pomiędzy MOM a FLU równa -0,01 zł) - dotyczy polipów nosa.

Przyjęty zakres zmienności testowanych parametrów został dobrze uzasadniony.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Między mometazonem i flutykazonem oraz budezonidem w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy w całorocznym i sezonowym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa nie wykazano różnic w ocenie jakości życia oraz wpływu ocenianych punktów końcowych na przeżycie pacjentów. W przypadku polipów nosa nie wykazano żadnych różnic w analizowanych punktach końcowych. Wykazano natomiast przewagę flutykazonu nad mometazonem w zakresie ryzyka wycofania z udziału w badaniu oraz przewagę mometazonu nad budezonidem w zakresie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont ustalono na poziomie średniego czasu trwania terapii, określonego na podstawie wyników badania kwestionariuszowego, tj.: ██████████ w przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, ██████████ w przypadku całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz ██████████ w przypadku polipów nosa.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic w skuteczności klinicznej i w ocenie profilu bezpieczeństwa między mometazonem a flutykazonem i budezonidem, w związku z czym przeprowadził analizę minimalizacji kosztów.

W odnalezionych badaniach randomizowanych (brak informacji o hipotezie badań) w całorocznym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa wykazano IS różnice pomiędzy mometazonem a technologiami alternatywnymi, tj. flutykazonem oraz budezonidem, w ocenie niektórych punktów końcowych. Niemniej jednak nie odnaleziono badań świadczących o wpływie tych punktów końcowych na przeżycie lub jakość życia pacjenta. W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych dla wskazań sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i polipy nosa nie odnaleziono dowodów naukowych bezpośrednio porównujących oceniane substancje.

Z uwagi na niejednoznaczne wyniki pochodzące z badań klinicznych, brak różnic w większości punktów końcowych oraz brak możliwości przełożenia zaobserwowanych różnic na różnicę w jakości życia (lub przeżyciu) pacjentów, wybór techniki analitycznej przez wnioskodawcę jest prawidłowy.

Poziom odpłatności wnioskowanej technologii

Wnioskodawca zakłada, że Metmin po objęciu refundacją finansowany byłby przy poziomie odpłatności 50%. Ze względu jednak na to, że wymaga on stosowania przez więcej niż 30 dni (w opinii ekspertów: ██████████ w przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, ██████████ w przypadku całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz ██████████ w przypadku polipów nosa), zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji zakwalifikowanie go do takiego poziomu odpłatności nie jest możliwe. Właściwy poziom odpłatności powinien wynosić 30%. Należy przy tym zaznaczyć, iż niezgodny z zapisami ustawy o refundacji jest też poziom finansowania komparatorów, wynoszący 50% (komentarz znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca wskazał na pewne ograniczenia analizy:

- z uwagi na duże rozbieżności w dawkowaniu wskazanym przez ekspertów klinicznych oraz z uwagi na różne dawki leków uwzględnione w ramach referencyjnych badań klinicznych, w analizie podstawowej przyjęto dawkowanie na poziomie wartości DDD; wartości wskazane przez ekspertów klinicznych uwzględniono w ramach analizy wrażliwości,
- przy ocenie dodatkowych kosztów diagnostyki/monitorowania jeden ekspert wskazał konieczność przeprowadzenia immunoterapii u części pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa - z uwagi na brak szczegółowych danych o sposobie przeprowadzenia takiej terapii nie było możliwe oszacowanie jej kosztów i tym samym immunoterapia nie została uwzględniona w analizie.

Źródłami wykorzystanych danych były Obwieszczenia MZ, ChPL, wyniki badań klinicznych oraz wyniki badania kwestionariuszowego.

Po dacie złożenia wniosku ukazało się nowe Obwieszczenie MZ (z dn. 25 kwietnia 2016 r.), wraz z którym zmniejszyła się jedynie urzędowa cena zbytu netto flutykazonu w postaci aerosolu do nosa o 0,03 zł względem Obwieszczenia MZ z dn. 23 grudnia 2015 r. Zmiana ta nie wpływa na przedstawione wyniki w analizie, w związku z tym Agencja odstąpiła od przedstawienia obliczeń własnych.

Przy ocenie średniego ważonego kosztu 1 mg flutykazonu i budezonidu wnioskodawca uwzględnił wielkość sprzedaży DDD leków refundowanych na podstawie komunikatów DGL z września 2015 r. Obecnie opublikowany jest komunikat za luty 2016 r. z którego wynika wzrost sprzedaży flutykazonu o 0,28% w postaci aerosolu do nosa oraz o 1,77% w formie kropeł no nosa. Zmiana udziału w rynku preparatów zawierających flutykazon nie wpłynęła na wnioskowanie.

Compliance

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej nie odniósł się do przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przez pacjenta (ang. *compliance*). Niemniej jednak należy mieć uwadze, że w przypadku braku różnic między analizowanymi technologiami, zmiana omawianego parametru w grupie przyjmującej MOM jak i FLU lub BUD nie wpłynie na wnioskowanie (przyjmując dla *compliance* wartość wejściową na poziomie 100%).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną wprowadzając skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji. Testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mometazonu.

W toku weryfikacji modelu analitycy Agencji zauważyli błąd w arkuszu obliczeniowym polegający na użyciu niewłaściwych argumentów funkcji wyznaczającej cenę progową (zamiast do wartości odnoszących się do liczby DDD i CZN leku wyznaczającego podstawę limitu w grupie odwołano się do komórek zawierających wartości dotyczące leku Fanipos), a także wykryli błąd w algorytmie funkcji dotyczący wyznaczania ceny „progowej” w sytuacji, gdy różnica kosztów interwencji i komparatora jest równa zero dla każdej ceny równej lub większej od limitu finansowania (tj. sytuacji, jaka zachodzi w przypadku porównania MOM vs FLU). Funkcja powinna wówczas zwracać CZN, przy której cena detaliczna jest równa wysokości limitu, jednak faktycznie zwraca ona CZN, przy której cena hurtowa brutto jest równa „limitowi hurtowemu brutto”. Po doliczeniu marży detalicznej cena detaliczna uzyskana z tak wyznaczonej CHB może być większa od wysokości limitu, co ma miejsce w analizie wnioskodawcy. Oznacza to, że faktyczna CZN, przy której cena detaliczna jest równa limitowi finansowania, jest niższa niż uzyskana przez wnioskodawcę (i dla porównania MOM vs FLU wynosi 17,92 zł). Omawiany błąd nie wpływa na wnioski analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z uwagą dotyczącą przyjęcia nieprawidłowego poziomu odpłatności tj. 50% zamiast 30% zarówno dla technologii ocenianej jak i komparatorów (uwaga została opisana w rozdz. dot. oceny struktury i założeń wnioskodawcy) przeprowadzono obliczenia własne. Przyjęto, że:

- MOM jest dostępny za odpłatnością 30%, a odpłatność BUD i FLU pozostaje bez zmian, tj. 50%,
- MOM jak i porównywane technologie medyczne dostępne są za odpłatnością 30%.

Wyniki obliczeń własnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki inkrementalne dla porównania MOM vs FLU i vs BUD – przy zmianie poziomu odpłatności (perspektywa NFZ)

Parametry	vs FLU		vs BUD	
	50%	30%	50%	30%
Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa				
Analiza podstawowa [zł]*	0,00		10,97	
Koszt inkrementalny [zł] – odpłatność MOM 30%	8,29	0,00	19,27	15,36
Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa				
Analiza podstawowa [zł]*	-0,01		47,19	
Koszt inkrementalny [zł] – odpłatność MOM 30%	35,66	-0,02	82,86	66,06
Leczenie polipów nosa				
Analiza podstawowa [zł]*	0,00		47,16	
Koszt inkrementalny [zł] – odpłatność MOM 30%	35,66	0,00	82,82	66,03

* wnioskodawca przyjął odpłatność na poziomie 50% zarówno dla MOM jak i FLU i BUD.

Przyjęcie odpłatności na poziomie 30% dla Metminu przy zachowaniu odpłatności 50% dla leków zawierających flutykazon zmieniłoby wnioskowanie we wszystkich wskazaniach, tj. technologia wnioskowana stała się technologią droższą (względem BUD wnioskowanie nie uległoby zmianie). Zmiana odpłatności na 30% wszystkich produktów w grupie limitowej 196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa nie wpłynęłaby z kolei na wnioski analizy.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona prawidłowo, a wybór tej techniki analitycznej jest uzasadniony. Wykazano, iż stosowanie preparatu Metmin w miejsce flutykazonu wiąże się z takimi samymi kosztami w każdym ze wskazań z perspektywy NFZ (w przypadku całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa Metmin okazał się tańszy o 0,01 zł vs FLU) oraz wyższymi kosztami z perspektywy wspólnej we wszystkich analizowanych wskazaniach. Natomiast wykazano, że lek Metmin względem budezonidu jest droższy we wszystkich wskazaniach bez względu na przyjętą perspektywę.

W opinii Agencji wątpliwość może budzić przyjęcie założenia o poziomie odpłatności leku Metmin na poziomie 50%. Ze względu na czas jego stosowania przekraczający 30 dni, odpłatność taka byłaby niezgodna z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Zarazem podobna niezgodność poziomu odpłatności z zapisami ustawy zachodzi w przypadkach komparatorów uwzględnionych w AE, tj. leków z grupy 196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa – wszystkie one finansowane są przy odpłatności 50% mimo że stosuje się je powyżej 30 dni. Zgodnie z ustawą, zarówno leki te, jak i Metmin (w przypadku objęcia go refundacją), powinny być finansowane za odpłatnością 30%.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Metmin (mometazon) stosowanego w: leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych, leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

Horizont czasowy analizy

1.07.2016 r. – 30.06.2019 r. (3 lata)

Porównywane scenariusze

Scenariusz „istniejący”

Zakłada brak refundacji produktu leczniczego Metmin.

Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją produktu Metmin w ramach istniejącej grupy limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa, przy poziomie odpłatności wynoszącym 50%. W scenariuszu tym produkt Metmin przejmuje udział w rynku od aktualnie refundowanych kortykosteroidów stosowanych donosowo (budezonidu i flutykazonu), a także od innych, nierefundowanych preparatów mometazonu.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty produktów leczniczych oraz świadczeń ambulatoryjnych towarzyszących podaniu leków i diagnostyce/monitorowaniu leczenia.

Warianty analizy

Oprócz wariantu podstawowego przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych, w których uwzględniono skrajne wartości niepewnych parametrów (stanowiących granice 95% przedziałów ufności lub zakresów min.-maks.), jak również wyniki analizy wrażliwości, w ramach której testowano maksymalny i minimalny koszt jednostkowy refundowanych substancji czynnych, alternatywne założenia dotyczące przejęcia rynku preparatów aktualnie refundowanych oraz założenie o braku przejęcia rynku nierefundowanych preparatów mometazonu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Sprzedaż leków

Analiza wnioskodawcy opiera się na oszacowaniu przyszłej sprzedaży uwzględnionych leków, co pozwoliło na określenie liczebności populacji docelowej. Prognozowaną sprzedaż budezonidu, flutykazonu i mometazonu oszacowano odrębnie dla każdej z tych substancji poprzez dopasowanie modeli regresji do danych sprzedażowych za okres lipiec 2012 r. – sierpień 2015 r. W analizie uwzględniono tylko tę część sprzedaży wymienionych leków, która była realizowana we wnioskowanych wskazaniach (odsetki sprzedaży w innych wskazaniach przyjęto na podstawie opinii ankietowanych ekspertów: budezonid – []; flutykazon w postaci aerozolu – []; flutykazon w postaci kropli – []).

Stopień przejścia rynku budezonidu i flutykazonu przez Metmin w scenariuszu „nowym” wariantcie podstawowym analizy wyznaczono na podstawie analogicznego przejścia rynku refundowanych leków przeciwhistaminowych (stosowanych w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i pokrzywce) przez desloratydynę w okresie marzec 2014 r. – sierpień 2015 r. Na podstawie faktycznych danych sprzedażowych desloratydyny i innych leków przeciwhistaminowych wyznaczono stopień przejścia rynku refundowanych kortykosteroidów w pierwszych 18 miesiącach analizy, natomiast dla kolejnych 18 miesięcy posłużono się wyznaczonym trendem liniowym. Uzyskany łączny stopień przejścia preparatów refundowanych (liczony w DDD) w kolejnych latach wyniósł: 9,5%, 18,6% i 27,5%. W ramach analizy wrażliwości testowano stopnie przejścia określone przez ekspertów oraz oszacowane na podstawie prognoz sprzedaży wnioskodawcy.

Stopień przejścia rynku nierefundowanych preparatów mometazonu określono na podstawie badania ankietowego wśród ekspertów (■ w sezonowym alergicznym i całorocznym zapaleniu błony śluzowej nosa, ■ w polipach nosa), natomiast w analizie wrażliwości testowano brak przejścia rynku preparatów nierefundowanych. Przyjęto, że docelowy stopień przejścia rynku nastąpi w 3. roku refundacji, zaś w pierwszych dwóch latach będzie się on dokonywał proporcjonalnie do stopnia przejścia rynku leków refundowanych.

Koszty

Wykorzystano dane kosztowe uwzględnione w analizie ekonomicznej, przedstawione w rozdz. 5.1.2 AWA .

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku [liczebność populacji (min. – maks.)]	680 941 (668 579 – 680 959)	774 703 (760 141 – 774 717)	940 079 (923 316 – 940 090)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana [liczebność populacji]*	33 541	37 651	47 208
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym [liczebność populacji (min. – maks.)]	135 465 (38 372 – 199 317)	297 426 (84 348 – 438 837)	548 994 (155 173 – 741 640)

*dane uzupełnione przez wnioskodawcę w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych; nie podano oszacowań skrajnych

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjentów		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	0	0	0	0*	0*	0*
Koszty pozostałe [PLN]	269 647 528	307 222 564	371 705 377	77 473 608	87 694 300	108 046 636
Koszty sumaryczne [PLN]	269 647 528	307 222 564	371 705 377	77 473 608	87 694 300	108 046 636
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	7 146 419	15 689 412	28 940 303	8 815 405	19 353 542	35 699 066
Koszty pozostałe [PLN]	268 405 214	304 443 694	366 715 951	61 168 960	51 938 086	41 839 263
Koszty sumaryczne [PLN]	275 551 633	320 133 106	395 656 254	69 984 365	71 291 628	77 538 329
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	7 146 419	15 689 412	28 940 303	8 815 405	19 353 542	35 699 066
Koszty pozostałe [PLN]	-1 242 314	-2 778 870	-4 989 425	-16 304 649	-35 756 214	-66 207 374
Koszty sumaryczne [PLN]	5 904 105	12 910 542	23 950 878	-7 489 244	-16 402 672	-30 508 307

* Wnioskodawca założył początkowo brak sprzedaży produktu Metmin w przypadku braku jego refundacji; w odpowiedzi na uwagi dot. wymagań minimalnych przedstawił liczbę pacjentów, którzy będą stosować nierefundowany Metmin, jednak nie uzupełnił wyników analizy. Nie wpływa to na uzyskane wyniki, jako że koszt jednostkowy Metmin został uwzględniony w średnim koszcie jednostkowym nierefundowanego mometazonu (tj. koszt Metmin stanowi część kosztów pozostałych).

Analiza wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu Metmin, wynoszący od ok. 6 mln do ok. 24 mln zł w kolejnych latach refundacji. Natomiast z perspektywy pacjentów refundacja leku Metmin wiązałaby się z oszczędnościami wielkości 7,5 mln – 30,5 mln zł w kolejnych latach refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono, że refundowany mometazon będzie stosowany u pacjentów obecnie stosujących mometazon nierefundowany lub inne substancje refundowane we wnioskowanych wskazaniach.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Powołano się na przykład osiągnięcia stabilizacji rynku po objęciu refundacją produktu Asmanex Twisthaler (mometazon w proszku do inhalacji).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Oszacowania dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku opierają się na założeniu przejęcia części rynku dotychczas refundowanych we wnioskowanych wskazaniach preparatów flutykazonu i budezonidu. Uwzględnione dane na temat sprzedaży tych preparatów pochodzą wprost z komun katów DGL NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Oszacowana w ramach analizy liczba sprzedanych opakowań leku Metmin w pierwszych dwóch latach od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi kolejno ok. 570 tys. i 1,3 mln opakowań. Tymczasem wskazana we wniosku wielkość dostaw jest znacząco mniejsza niż sprzedaż prognozowana w ramach analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE	Kwestia ta została omówiona w rozdz. 3.1.2.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Kwestia ta została omówiona w rozdz. 3.1.2.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizowano warianty skrajne i warianty polegające na zmianie założeń dotyczących cen substancji czynnych oraz stopnia przejęcia rynku obecnie refundowanych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

- Oszacowana przez wnioskodawcę roczna liczba pacjentów stosujących budesonid lub flutykazon jest znacząco niższa niż wynika to z danych NFZ, jednak nie ma to wpływu na inkrementalne wyniki analizy, gdyż liczba ta zostaje wykorzystana jedynie do oszacowania kosztu wizyt ambulatoryjnych, ten zaś nie stanowi kosztu różniącego dla interwencji lub scenariuszy analizy (jest on identyczny w scenariuszach „istniejącym” i „nowym”).
- Prognozy przyszłej sprzedaży refundowanych preparatów budesonidu i flutykazonu zostały przeprowadzone prawidłowo, jednak rzeczywista sprzedaż tych preparatów w okresie wrzesień 2015 r. – luty 2016 r. (zgodnie z danymi DGL NFZ opublikowanymi po dacie złożenia wniosku) znacząco odbiegała od prognozowanej. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w których testowano uwzględnienie trendów sprzedaży uwzględniających dane rzeczywiste z okresu wrzesień 2015 r. – luty 2016 r. Obliczenia te przedstawiono w rozdziale 6.3.3.
- Wnioskodawca założył, iż osiągnięcie docelowego przejęcia rynku nierefundowanych preparatów mometazonu w scenariuszu „nowym” będzie odbywać się stopniowo, a tempo przejęcia będzie proporcjonalne do tempa obserwowanego w rynku preparatów refundowanych. Założenie to nie wydaje się realistyczne i nie zostało przez wnioskodawcę uzasadnione. W związku z tym w ramach obliczeń własnych Agencja sprawdziła wpływ na wyniki przyjęcia, iż docelowe przejęcie rynku preparatów nierefundowanych nastąpi już w 1. roku analizy (wyniki tych obliczeń przedstawiono w rozdz. 6.3.3).
- Zasadniczą wątpliwość analityków Agencji budzi założenie o kwalifikacji wnioskowanego leku do poziomu odpłatności 50%. Kwestia ta została szczegółowo omówiona w rozdziale 3.1.2.2. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające odpłatność na poziomie 30%, które przedstawiono w rozdziale 6.3.3.
- Ograniczeniem modelu jest nieuwzględnienie prawdopodobnego wprowadzenia do refundacji tańszych odpowiedników preparatu Metmin po objęciu go refundacją, co stanowi podejście konserwatywne. W związku z tym ograniczeniem wnioskodawca w analizie wrażliwości testuje brak przejęcia przez Metmin rynku innych preparatów mometazonu, jednak taki scenariusz nie odzwierciedla sytuacji wprowadzenia do refundacji tańszych odpowiedników, ponieważ ich finansowanie także wiązałoby się ze znacznymi kosztami dla NFZ, które w wariancie analizy wrażliwości zostały pominięte.
- Po dacie złożenia wniosku zmianie uległa cena jednego z preparatów flutykazonu (Flixonase; obniżenie urzędowej ceny zbytu o 0,03 zł). Zmiana ta nie wpływa na wyniki z perspektywy NFZ, ponieważ pomimo wprowadzonej zmiany cena preparatu przekracza limit finansowania, natomiast zmiana kosztów inkrementalnych z perspektywy wspólnej jest znikoma (zmiana nie przekracza 0,02%).
- Analitycy Agencji zidentyfikowali ponadto błędy w arkuszu obliczeniowym modelu (w arkuszu „Udział”, w obliczeniach dotyczących liczby pacjentów stosujących flutykazon w postaci kropli w scenariuszu istniejącym oraz w formule dotyczącej odsetka przejęć od preparatów refundowanych w kolejnych latach), z których jeden powodował zaniżenie liczby DDD flutykazonu uwzględnionej w obliczeniach w stosunku do prognozowanej, drugi zaś potencjalnie mógł prowadzić do przyjęcia jako odsetków przejęcia rynku preparatów refundowanych wartości będących odsetkami udziału budesonidu i flutykazonu w łącznym rynku obu tych substancji i nierefundowanego mometazonu (błędna formuła znajdował się w funkcji warunkowej i nie była użyta w obliczeniach wnioskodawcy, ale miałby wpływ na obliczenia analityków Agencji). Wpływ błędów na wyniki końcowe był minimalny, zaś w obliczeniach własnych Agencji zostały one poprawione.

Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do pozostałych elementów analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości AWB

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]		
	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy			
Koszty sumaryczne [PLN]	5 904 105	12 910 542	23 950 878
Wariant minimalny			
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	1 952 013	4 293 335	7 874 850
Koszty pozostałe [PLN]	-662 912	-1 479 114	-2 662 610
Koszty sumaryczne [PLN]	1 289 101	2 814 221	5 212 240
Wariant maksymalny			
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	10 775 971	23 720 979	40 350 597
Koszty pozostałe [PLN]	-2 347 133	-5 260 283	-6 172 693
Koszty sumaryczne [PLN]	8 428 838	18 460 696	34 177 903

Koszty inkrementalne oszacowane w wariantcie minimalnym są niższe od wyników wariantu podstawowego o 4,7 mln – 18,7 mln zł w poszczególnych latach analizy, natomiast w wariantcie maksymalnym są one większe o 2,5 mln – 10,2 mln zł. Zarazem oszczędności oszacowane z perspektywy pacjentów w wariantcie minimalnym są mniejsze niż wynikające z wariantu podstawowego, natomiast w wariantcie maksymalnym są one większe niż w wariantcie podstawowym.

Spośród pozostałych wariantów analizy wrażliwości do największej zmiany wyników w porównaniu z wariantem podstawowym prowadzi przyjęcie założenia o braku przejmowania przez preparat Metmin rynku innych preparatów mometazonu w połączeniu z uwzględnieniem sprzedaży tego leku, prognozowanej przez podmiot odpowiedzialny. Koszty inkrementalne wynoszą w tym wariantcie 32 tys. – 35,8 tys. zł w poszczególnych latach refundacji z perspektywy NFZ. Samo nieuwzględnienie przejęcia udziałów nierefundowanych preparatów mometazonu prowadzi do inkrementalnych kosztów w wysokości 37 tys. – 105 tys. zł z perspektywy NFZ. W obu przypadkach koszty te są niższe niż oszacowane w wariantcie podstawowym analizy. Zarazem przyjęcie każdego z opisanych wariantów prowadzi do mniejszych oszczędności z perspektywy pacjentów.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Uwzględnienie aktualnych danych sprzedażowych

W związku z faktem, iż wnioskodawca przeprowadził prognozy sprzedaży refundowanych preparatów budezonidu i flutykazonu z uwzględnieniem danych sprzedażowych DGL NFZ za okres do sierpnia 2015 r., natomiast dostępne aktualnie dane do lutego 2016 r. znacząco odbiegają od prognoz wnioskodawcy, przeprowadzono obliczenia własne oparte na trendach sprzedaży uwzględniających najbardziej aktualne rzeczywiste dane sprzedażowe. Ze względu na wyraźne zmniejszenie tempa wzrostu sprzedaży flutykazonu obserwowane w najnowszych danych NFZ do prognozowania sprzedaży tej substancji wykorzystano trend potęgowy (analogiczny do zastosowanego przez wnioskodawcę dla budezonidu) zamiast trendu liniowego przyjętego w obliczeniach wnioskodawcy. Natomiast w przypadku budezonidu najlepsze dopasowanie stwierdzono przy zastosowaniu trendu wykładniczego (za pomocą wbudowanej funkcji programu MS Excel). Zaktualizowane wyniki AWB z perspektywy NFZ przedstawiono w tabeli poniżej. Przy przeprowadzaniu obliczeń usunięto także błędy w arkuszu obliczeniowym (opisane w rozdziale 6.3.1). **Poniższe obliczenia należy traktować jako wariant podstawowy analizy.**

Tabela 48. Wyniki inkrementalne AWB przy wykorzystaniu aktualnych danych NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	6 969 657 zł	15 350 073 zł	28 307 328 zł
Koszty pozostałe [PLN]	-1 118 543 zł	-2 461 870 zł	-4 377 271 zł
Koszty sumaryczne [PLN]	5 851 114 zł	12 888 203 zł	23 930 058 zł

Wyniki inkrementalne AWB uzyskane przy wykorzystaniu aktualnych danych sprzedażowych NFZ są zbliżone do wyników analizy wnioskodawcy (maksymalna różnica dotyczy obniżenia kosztów inkrementalnych w 2. roku o 22,3 tys. zł). Jest tak pomimo znacznych różnic w prognozowanej sprzedaży preparatów refundowanych w stosunku do obliczeń wnioskodawcy (sprzedaż o ok. 24% niższa w 2. roku analizy niż), co wynika to z faktu, iż największy udział w kosztach inkrementalnych ma przejście rynku mometazonu nierefundowanego.

Docelowe przejście rynku leków nierefundowanych w 1. roku

Z uwagi na brak uzasadnienia dla przyjętych założeń dotyczących tempa przejścia rynku nierefundowanych preparatów mometazonu przez Metmin w scenariuszu „nowym” przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że docelowy stopień przejścia następuje już w 1. roku refundacji. Ich wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Wyniki inkrementalne AWB przy przejściu rynku preparatów nierefundowanych w 1. roku

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	25 334 063 zł	30 155 828 zł	39 630 260 zł
Koszty pozostałe [PLN]	-1 118 543 zł	-2 461 870 zł	-4 377 271 zł
Koszty sumaryczne [PLN]	24 215 520 zł	27 693 958 zł	35 252 989 zł

Uzyskane wyniki wskazują na znacznie wyższe koszty inkrementalne w 1. i 2. roku (odpowiednio o ok. 18,4 mln i 14,2 mln zł) przy uwzględnieniu powyższego założenia.

Odpłatność na poziomie 30%

Ze względu na wątpliwości analityków Agencji dotyczące możliwości zakwalifikowania wnioskowanego leku do odpłatności na poziomie 50% przeprowadzono także obliczenia z uwzględnieniem odpłatności 30%. Ich wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 50. Wyniki inkrementalne AWB przy uwzględnieniu odpłatności 30%

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	9 757 520 zł	21 490 102 zł	39 630 260 zł
Koszty pozostałe [PLN]	-1 118 543 zł	-2 461 870 zł	-4 377 271 zł
Koszty sumaryczne [PLN]	8 638 977 zł	19 028 232 zł	35 252 989 zł

Koszty inkrementalne oszacowane przy uwzględnieniu odpłatności 30% przewyższają koszty oszacowane w wariantcie maksymalnym analizy wnioskodawcy o ok. 200 tys. – 1,1 mln zł rocznie.

Koszty jednostkowe

Dodatkowo, w celu przedstawienia konsekwencji zastąpienia obecnie refundowanych preparatów lekiem Metmin dla pojedynczego pacjenta, w tabeli poniżej przedstawiono koszty za opakowanie oraz za DDD substancji czynnej leku Metmin oraz refundowanych preparatów budezonidu i flutykazonu z perspektywy NFZ i pacjenta.

Tabela 51. Koszty jednostkowe wnioskowanej technologii, budezonidu i flutykazonu - perspektywy NFZ i pacjenta

Preparat	Poziom odpł.	Cena op. z persp. NFZ	Cena op. z persp. pacjenta	Koszt / DDD dla NFZ	Koszt / DDD dla pacjenta
Metmin (mometazon)	30%	18,21 zł		0,52 zł	
	50%	13,01 zł		0,37 zł	
Tafen Nasal (budezonid)	50%	8,75 zł	8,75 zł	0,18 zł	0,18 zł
Fanipos (flutykazon, aerozol)	50%	11,15 zł	12,38 zł	0,37 zł	0,41 zł
Flixonase (flutykazon, aerozol)	50%	11,15 zł	12,39 zł	0,37 zł	0,41 zł
Flixonase Nasule (flutykazon, krople)	50%	20,81 zł	20,81 zł	0,37 zł	0,37 zł

Koszty jednostkowe refundowanego mometazonu z perspektywy pacjenta przy odpłatności 50% są ponad [] wyższe od kosztów budezonidu, o [] wyższe od kosztów flutykazonu w aerozolu i o [] wyższe od kosztów flutykazonu w postaci kropli. Natomiast w przypadku odpłatności za Metmin na poziomie 30% koszty te byłyby niższe od kosztów flutykazonu w aerozolu (o []) i flutykazonu w postaci kropli (o []), a pozostawałyby wyższe od kosztów budezonidu (o []).

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona prawidłowo, zaś największe jej ograniczenie stanowi założenie o kwalifikacji produktu leczniczego Metmin do odpłatności 50%, przyjęte pomimo faktu, iż nawet średni czas trwania terapii uwzględniony w modelu (przekraczający 30 dni dla każdego ze wskazań) wskazuje na niespełnienie kryteriów art. 14 ust. 1 pkt 3 ustawy o refundacji dotyczących kwalifikacji do tego poziomu odpłatności. Refundacja leku przy odpłatności 30% wiązałaby się z większymi wydatkami inkrementalnymi płatnika publicznego, lecz także z większymi oszczędnościami dla pacjentów, niż oszacował wnioskodawca.

Substancja czynna mometazon w tej samej postaci i dawce (produkt leczniczy Nasometin) i w tym samym wskazaniu była już przedmiotem oceny Agencji. Autorzy przedłożonych wówczas analiz HTA również założyli finansowanie mometazonu ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej przy odpłatności 50%. Rozbieżności w kluczowych założeniach polegały na:

- przyjęciu 2-letniego horyzontu czasowego analizy;
- przyjęciu w wariantcie podstawowym analizy braku przejścia rynku budezonidu (przejęcie sprzedaży od budezonidu testowano w ramach wariantu minimalnego);
- uwzględnieniu wprowadzenia refundowanych odpowiedników wnioskowanej technologii (jego brak testowano w wariantcie maksymalnym analizy), zaś do czasu ich wprowadzenia – przejęcie 30% rynku preparatów nierefundowanych mometazonu;
- przyjęciu innej metody oszacowania przyszłej sprzedaży leków (wykorzystano model regresji dla 1. roku i prosty stosunek dla 2. roku wyznaczony na podstawie danych sprzedażowych z poprzednich lat); uwzględnieniu przy prognozowaniu sprzedaży jedynie danych sprzedażowych od czerwca 2013 r.

Założenie dotyczące poziomu odpłatności zostało wówczas podważone zarówno w AWA, jak i rekomendacji Prezesa Agencji. Analiza wnioskodawcy dla produktu Nasometin, inaczej niż analiza Metmin, wykazała stabilne koszty inkrementalne w obu latach horyzontu czasowego (zbliżone do kosztów inkrementalnych oszacowanych dla 1. roku analizy dla produktu Metmin). Różnica ta wynika przede wszystkim z przyjęcia przez autorów analiz dla Nasometin, że zakładany stopień przejścia rynku innych preparatów zostaje osiągnięty na samym początku analizy, tymczasem analiza dla wnioskowanej technologii przewiduje stopniowe, narastające przejmowanie rynku innych preparatów zgodnie z trendem wyznaczonym dla desloratydyny. Założenie to dotyczy także rynku preparatów nierefundowanych mometazonu, co zdaniem Agencji jest mało realistyczne. Obliczenia własne

analityków Agencji wskazują, że ustalenie momentu osiągnięcia docelowego przejęcia rynku mometazonu na 1. rok analizy prowadzi do znacznego zwiększenia kosztów inkrementalnych w pierwszych dwóch latach refundacji.

Większe koszty inkrementalne oszacowane w AWB Metmin w porównaniu z wynikami analizy Nasometin (przede wszystkim w 2. roku – o ponad 7 mln zł) związane z objęciem refundacją mometazonu, wynikają przede wszystkim z nieuwzględnienia prawdopodobnego wprowadzenia do refundacji tańszych odpowiedników wnioskowanej technologii, co stanowi podejście konserwatywne. Założenie to było testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości poprzez założenie o braku przejęcia rynku nierefundowanych preparatów mometazonu przez preparat refundowany. Założenie takie jest jednak skrajnie nierealistyczne i oparty na nim wyników nie należy traktować jako wiarygodne. Niemniej jednak można przypuszczać, że wprowadzenie do refundacji odpowiedników dla produktu Metmin skutkowałoby mniejszymi kosztami inkrementalnymi dla płatnika publicznego niż zostały oszacowane w wariantach podstawowym analizy.

Warto zauważyć, iż obecnie dostępne są na rynku nierefundowane preparaty mometazonu o niższej cenie detalicznej (zgodnie z informacjami portalu Medycyna Praktyczna) w przeliczeniu na DDD niż Metmin przy wnioskowanej cenie zbytu netto. Żaden z nich nie byłby jednak tańszy z perspektywy pacjenta w porównaniu z refundowanym preparatem Metmin niezależnie od przyjętego poziomu odpłatności.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W celu uwolnienia środków budżetowych wystarczających na pokrycie przewidywanych inkrementalnych kosztów wiążących się z objęciem refundacją produktu leczniczego Metmin wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania.

Rozwiązanie 1. polega na objęciu refundacją produktów biopodobnych cetuksymabu, palwizumabu i etanerceptu (substancje zawarte w obecnie refundowanych preparatach Erbitux, Synagis i Enbrel) w związku z wygaśnięciem ich okresu ochrony patentowej (odpowiednio w czerwcu 2014 r., sierpniu 2015 r. i lutym 2015 r.) z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leków oryginalnych na poziomie co najmniej 25%. Redukcja ta byłaby rezultatem niższej ceny pierwszego odpowiednika i obniżenia limitu finansowania wynikających z zapisów art.13 ust. 6 pkt 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji w przypadku kwalifikacji leku biopodobnego do wspólnej grupy limitowej z lekiem oryginalnym. W przypadku braku zastosowania wymienionych zapisów prawnych proponowane obniżenie ceny mogłoby zostać osiągnięte przez odpowiednie skorelowanie w drodze negocjacji cenowych obniżki ceny leku biopodobnego w stosunku do oryginalnego z deklaracją wysokości dostaw we wniosku zgodnie z algorytmem: $25\% * \text{deklarowane pokrycie zapotrzebowania } [\%] / 110\%$. W przypadku dopełnienia 110% zapotrzebowania przez lek biopodobny lek ten wyznaczałby podstawę limitu w grupie (i obniżałby ją o 25%, zgodnie z powyższym algorytmem), natomiast w przypadku mniejszych dostaw brak zmiany wysokości limitu byłby równoważony przez większą redukcję ceny i zakup tańszego leku przez świadczeniodawcę. Ta ostatnia zależność byłaby obserwowana także w przypadku kwalifikacji leku biopodobnego do nowej grupy limitowej.

Rozwiązanie 2. stanowi objęcie refundacją pierwszego odpowiednika tetrabenazyny oraz pregabaliny. Jedynym preparatem tetrabenazyny współfinansowanym ze środków publicznych jest Tetmodis, zaś pregabaliny – Lyrica. Pod koniec 2014 r. zarejestrowano w Polsce preparat Xenazine (tetrabenazyna) w postaci tabletek w dawce 25 mg, natomiast w listopadzie 2015 r. zarejestrowano preparat Brieka (pregabalina) w postaci kapsułek twardych w dawkach 75 mg, 150 mg, 300 mg. Wnioskodawca zakłada, iż pierwszy odpowiednik omawianych substancji może uzyskać refundację już w marcu 2016 r. (w obwieszczeniu MZ aktualnym od 1 maja 2016 r. nie figuruje jeszcze żaden z omawianych odpowiedników). Wiązałoby się to z automatycznym obniżeniem limitu finansowania w grupach obu leków z uwagą na art. 13 ust. 6 pkt 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji.

Przyjęto 3-letni horyzont czasowy analizy zgodny z horyzontem AWB. W przypadku obu rozwiązań założono stałe w czasie zużycie analizowanych substancji, tożsame z ich zużyciem w 2014 r. (określonym na podstawie komunikatu DGL NFZ) i redukcję wydatków na poziomie 25%. Wejście w życie obwieszczenia MZ wprowadzającego redukcję cen ustalono na 1 marca 2016 r., a zatem przed początkiem horyzontu czasowego analizy. Wyniki analizy racjonalizacyjnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Wyniki analizy racjonalizacyjnej przedstawione przez wnioskodawcę

Wariant analizy	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.
Propozycja 1.	33 618 262 zł	33 618 262 zł	33 618 262 zł
Propozycja 2.	1 161 460 zł	1 161 460 zł	1 161 460 zł
Suma propozycji 1. i 2.	34 779 722 zł	34 779 722 zł	34 779 722 zł
Wyniki AWB (wariant maksymalny wnioskodawcy)	8 428 839 zł	18 460 697 zł	34 177 906 zł
Różnica AWB - AR	-26 350 883 zł	-16 319 025 zł	-601 816 zł

Szacowana wielkość uwolnionych środków przekracza wartość inkrementalną wydatków oszacowanych przez wnioskodawcę w AWB w wariancie maksymalnym w każdym roku analizy.

Uwagi analityków Agencji

W analizie wnioskodawcy stwierdzono następujące błędy:

1. Uwzględniono błędne dane dotyczące sprzedaży leków w programach lekowych i chemioterapii w 2014 r. z komunikatu NFZ z 26 marca 2015 r. Tymczasem 17 kwietnia 2015 r. NFZ opublikował korektę danych za 2014 r., w której wartość świadczeń dla analizowanych produktów leczniczych uległa obniżeniu.
2. Wnioskodawca pisze, iż „w obliczeniach uwzględniono, że dane raportowane w [komunikacie NFZ] uwzględniają marżę hurtową obowiązującą obecnie, tj. 5%”. Jednak przy ekstrapolacji danych sprzedażowych na lata analizy wnioskodawca zdaje się przyjmować, iż marża w 2014 r. wynosiła 7%, i dokonuje korekty przyszłej kwoty refundacji mnożąc ją przez wyrażenie $(1 + 0,05) / (1 + 0,07)$. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że w 2014 r. obowiązywała marża identyczna z obecną, tj. 5%, a zatem stosowanie opisanego zabiegu jest niezasadne.

W związku z powyższym w tabeli poniżej analitycy przedstawiają korektę obliczeń wnioskodawcy polegającą na uwzględnieniu właściwego komunikatu NFZ i właściwej marży hurtowej za 2014 r.

Tabela 53. Wyniki analizy racjonalizacyjnej - korekta analityków Agencji

Wariant analizy	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.
Propozycja 1.	31 071 137 zł	31 071 137 zł	31 071 137 zł
Propozycja 2.	1 183 583 zł	1 183 583 zł	1 183 583 zł
Suma propozycji 1. i 2.	32 254 720 zł	32 254 720 zł	32 254 720 zł
Wyniki AWB (wariant maksymalny wnioskodawcy)	8 428 839 zł	18 460 697 zł	34 177 906 zł
Różnica AWB - AR	-23 825 882 zł	-13 794 024 zł	1 923 183 zł

Po korekcie analityków Agencji szacowane oszczędności wynikające z przyjęcia rozwiązań proponowanych przez wnioskodawcę są niższe niż przedstawione w analizie racjonalizacyjnej o ok. 2,5 mln zł w każdym roku i nie wystarczą na pokrycie kosztów inkrementalnych związanych z refundacją wnioskowanej technologii oszacowanych w 3. roku w wariancie maksymalnym AWB ani w wariancie podstawowym przy uwzględnieniu odpłatności leku Metmin na poziomie 30%.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, w wyniku którego odnaleziono pozytywną rekomendację francuską HAS 2005 oraz informację All Wales Medicines Strategy Group z grudnia 2015 r. dotyczącą oceny produktu leczniczego Nasonex®.

W dniu 12.05.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia aktualniejszych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej mometasonum:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group

Zastosowano słowa kluczowe: *mometasonum*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne organizacji HAS z 2005, 2007 oraz 2012 roku, odnoszące się do ocenianej interwencji. Wszystkie rekomendacje są pozytywne. W rekomendacji z 2012 roku zmieniono kategorię dostępności leku z 35% do 30%.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 54. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej mometasonum we wnioskowanych wskazaniach

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
HAS 2012 Francja	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna dla kontynuacji finansowania NASONEX 50 µg/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina, 120 dawek/ lek dostępny na receptę, kategoria dostępności refundacyjnej - 30% (obniżona względem 2007 roku). <u>Uzasadnienie:</u> analiza danych IMS wskazała, iż produkt leczniczy wydawana jest przede wszystkim pacjentom w alergicznym nieżycie nosa (31%). Alergiczny nieżyt nosa nie jest poważną chorobą, ale może wpływać na pogorszenie jakości życia pacjentów. Skuteczność i bezpieczeństwo leku oceniono jako średnie. Rzeczywiste korzyści ze stosowanie NASONEX 50 µg/dawkę w alergicznym nieżycie nosa i leczeniu polipów nosa oceniono jako umiarkowane.
HAS 2007 Francja	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna dla kontynuacji finansowania NASONEX 50 µg/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina, 120 dawek/ lek dostępny na receptę, kategoria dostępności refundacyjnej 35%. <u>Uzasadnienie:</u> Rzeczywiste korzyści ze stosowanie NASONEX 50 µg /dawkę w alergicznym nieżycie nosa i leczeniu polipów nosa oceniono jako umiarkowane.
HAS 2005 Francja	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna dla wpisania leku NASONEX 50 µg/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina, 120 dawek/ lek dostępny na receptę na listę leków refundowanych we wskazaniu leczenie polipów nosa, kategoria dostępności refundacyjnej 35%. <u>Uzasadnienie:</u> Stosunek korzyści do bezpieczeństwa oceniono jako umiarkowany. Lek ten jest rekomendowany jako leczenie I rzutu. Rzeczywiste korzyści ze stosowania NASONEX 50 µg/dawkę oceniono jako umiarkowane.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również informację dotyczącą oceny leku Nasonex przez AWMSG (AWMSG advice) z grudnia 2015 r. W dokumencie wskazano, iż ze względu na brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku o dopuszczenie do obrotu, furoinian mometazou (Nasonex®) nie może zostać zatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku od 3. do 6. lat w leczeniu objawów sezonowego alergicznego nieżyty nosa lub całorocznego nieżyty nosa przez NHS w Walii.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak	brak	brak
Belgia	brak	brak	brak
Bulgaria	brak	brak	brak
Chorwacja**	brak danych	brak danych	brak danych
Cypr	brak	brak	brak
Czechy	brak	brak	brak
Dania	brak	brak	brak
Estonia	brak	brak	brak
Finlandia	brak	brak	brak
Francja	brak	brak	brak
Grecja	brak	brak	brak
Hiszpania	brak	brak	brak
Holandia	brak	brak	brak
Irlandia	brak	brak	brak
Islandia	brak	brak	brak
Liechtenstein	brak	brak	brak
Litwa	brak	brak	brak
Luksemburg	brak	brak	brak
Łotwa	brak	brak	brak
Malta	brak	brak	brak
Niemcy	brak	brak	brak
Norwegia	brak	brak	brak
Portugalia	brak	brak	brak
Rumunia	brak	brak	brak
Słowacja	brak	brak	brak
Słowenia	brak	brak	brak
Szwajcaria	brak	brak	brak
Szwecja	brak	brak	brak
Węgry	brak	brak	brak
Wielka Brytania	brak	brak	brak
Włochy	brak	brak	brak

*pogrubiением czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

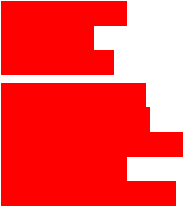
** wnioskodawca nie przedstawił informacji dot. finansowania leku Metmin w Chorwacji

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Metmin nie jest obecnie refundowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych). Wnioskodawca nie przedstawił wprawdzie odrębnych danych dotyczących Chorwacji, jednakże zaznaczył, iż lek Metmin nie podlega refundacji w żadnym państwie członkowskim Unii Europejskiej ani w żadnym państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA).

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 3 opinie ekspertów klinicznych w zakresie finansowania terapii mometazonem we wnioskowanych wskazaniach.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. Karina Jahnz – Różyk</p> <p>Konsultant krajowy w dziedzinie alergologii</p>	<p><i>Glikokortykosteroidy donosowe są podstawowym lekiem w leczeniu objawów alergicznego nieżytu nosa i polipów nosa. Mometazon powinien być finansowany ze środków publicznych</i></p>	<p><i>Nie znam argumentów przeciwko finansowaniu tej technologii.</i></p>	<p>Podane w kolumnie 1 „argumenty za finansowaniem”.</p>
<p>Dr hab. Sylwia Kołtan</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej</p>	<p><i>Mometazon powinien być finansowany ze środków publicznych, jako skuteczny i bezpieczny lek w zwalczaniu objawów alergicznego nieżytu nosa oraz polipów nosa. Problem alergii, w tym alergiczny nieżyt nosa jest tak powszechnym problemem, że można nazwać go chorobą cywilizacyjną. Pozornie błaży, ale przy dużym nasileniu może być istotną przeszkodą w normalnym funkcjonowaniu osób dotkniętych problemem. Poza tym u części osób źle leczony może być podstawą do rozwoju poważniejszych form alergii, np. astmy oskrzelowej (w ramach tzw. marszu alergicznego).</i></p> <p><i>Dodatkową zaletą mometazonu jest jego znikoma biodostępność, co oznacza, że działa rzeczywiście miejscowo.</i></p>	<p><i>Nie widzę powodu, dla którego skuteczny lek miejscowy, pomocny w leczeniu bardzo powszechnego problemu, miałby nie podlegać refundacji.</i></p>	<p><i>Jako osoba, która również boryka się z problemem alergicznego nieżytu nosa, jestem głęboko przekonana o zasadności wprowadzenia preparatu na listy refundacyjne, zgodnie z rejestracją. Jako pediatra uważam, iż obecność na rynku leku, który można stosować już u małych dzieci, jest niezwykle ważna i stwarza możliwość skuteczniejszego leczenia uciążliwych dolegliwości, związanych z alergicznym nieżytem nosa. Jest też ekonomicznie uzasadniona, bo refundacja spowoduje, iż lek będzie dostępny dla większości chorych. Jego stosowanie być może przyczyni się do zahamowania marszu alergicznego i zapobiegnie poważniejszym formom alergii, których leczenie dla systemu jest znacznie droższe.</i></p>
	<p><i>Całoroczny alergiczny nieżyt nosa (CANN), sezonowy alergiczny nieżyt nosa (SANN) oraz polipy nosowe (PN) są przewlekłymi chorobami całorocznymi o znaczeniu istotnym dla zdrowia społeczeństwa, ekonomii i edukacji.</i></p>	<p>Brak.</p>	<p><i>SANN, CANN, PN – z uwagi na istotne znaczenie dla jakości życia, prezentyzm i absentyzm wpływają na efekt ekonomiczny i społeczny, a także zdrowotny (wpływ na astmę, POCHP, ch. ukł. krążenia w wieku 65 +)- sugerują refundację</i></p>

CANN – całoroczny alergiczny nieżyt nosa, SANN – sezonowy alergiczny nieżyt nosa, PN – polipy nosa

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania Analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.04.2016 r., znak PLR.4600.573.2016.MR (data wpływu do AOTMiT 06.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT (na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Metmin (furoinian mometazonu), aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę, 1 but. po 140 dawek, kod EAN 5909991141004, we wskazaniu: leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują: zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 196.0, kortykosteroidy do stosowania do nosa oraz dostępność za odpłatnością 50%. Wnioskowana cena zbytu netto to [redacted] zł za opakowanie zawierające 140 dawek po 50 µg mometazonu. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Wątpliwości analityków Agencji budzi proponowana przez wnioskodawcę 50% odpłatność za lek w przypadku objęcia go refundacją. Biorąc pod uwagę czas trwania terapii nieżyty nosa i polipów nosa, który wynosić może od kilku tygodni do kilku miesięcy, Metmin nie spełnia obecnie obowiązujących kryteriów kwalifikacji do odpłatności na poziomie 50%, a ponieważ miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, co wyklucza odpłatność ryczałtową, w przypadku objęcia refundacją powinien on zostać zakwalifikowany do kategorii odpłatności 30%. Należy przy tym zaznaczyć, iż niezgodny z zapisami ustawy o refundacji jest też poziom finansowania komparatorów (budezonidu, flutykazonu), wynoszący 50%.

W 2016 roku ocenie Agencji podlegał już produkt leczniczy zawierający tę samą substancję czynną co lek Metmin, w tej samej dawce oraz w tych samych wskazaniach – Nasometin (furoinian mometazonu). Rada Przejrzystości uznała wówczas za zasadne objęcie refundacją leku Nasometin pod warunkiem obniżenia ceny. Jednocześnie Nasometin uzyskał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Główną przesłanką przemawiającą za negatywną rekomendacją było nieprzedstawienie badań dla wszystkich wnioskowanych populacji.

Problem zdrowotny

W ogólnopolskim badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) odnotowano, iż nieżyt nosa ogółem występuje u ok. 37,8% dzieci w wieku 6–7 lat, 34,5% w grupie 13–14-latków, natomiast w grupie osób dorosłych u 36% (22–44 r.ż.). Średnią w całej populacji oceniono na 36% (brak dokładnych danych dla wnioskowanej populacji docelowej, tj. dzieci od 3 roku życia). Natomiast na niealergiczny nieżyt nosa cierpi około 13,5% osób. Polipy nosa występują u 1–4% populacji chorych.

Celem leczenia ANN jest zmniejszenie objawów i poprawa jakości życia pacjentów, ponieważ ANN rzutuje niekorzystnie na sytuację społeczną chorych, istotnie pogarszając jakość życia pacjentów i ich rodzin.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla mometazonu wskazał inne glikokortykosteroidy podawane donosowo: budezonid i flutykazon.

Treść dostępnych rekomendacji klinicznych oraz status finansowania poszczególnych produktów leczniczych wskazanych w leczeniu nieżyty nosa i polipów nosa wskazują, iż wybrane technologie alternatywne odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, co potwierdzają otrzymane na prośbę Agencji opinie ekspertów.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do terapii nieżyty nosa, przygotowanych przez różne organizacje i panele eksperckie, które wymieniają glikokortykosteroidy podawane donosowo jako opcję terapeutyczną we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie zalecenia wskazują na terapię mometazonem;

jedynie w rekomendacjach międzynarodowych donosowy mometazon jest wymieniany jako terapia dostępna dla dzieci w wieku ≥ 2 lata.

We wskazaniu polipy nosa odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dla glikokortykosteroidów donosowych, z których jedna wymienia mometazon jako opcję terapeutyczną.

Skuteczność kliniczna i praktyczna.

Porównanie bezpośrednio pomiędzy mometazonem a analizowanymi komparatorami było możliwe jedynie dla jednego wskazania. We wskazaniach sezonowy alergiczny nieżyt nosa i polipy nosa ocenę skuteczności mometazonu względem flutykazonu i budezonidu oparto na porównaniach pośrednich przez wspólny komparator (placebo). Należy jednak zaznaczyć, że heterogeniczność ocenianych punktów końcowych (różnice w definicjach oraz w sposobie przedstawienia wyników) uniemożliwiła ocenę skuteczności na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych (takich jak: jakość życia, ocena nasilenia objawów nieżytu nosa w ocenie pacjenta jak i lekarza, ocena skuteczności leczenia w ocenie pacjenta). Ponadto porównanie pośrednie cechuje się mniejszą wiarygodnością niż badania randomizowane porównujące interwencje bezpośrednio.

Przeprowadzone porównanie bezpośrednio stosowania mometazonu względem budezonidu w przypadku leczenia objawów całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej uwzględniło stosowanie budezonidu w dawkach mniejszych (128 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ i 256 $\mu\text{g}/\text{dzień}$) niż zalecana dawka początkowa leku (400 $\mu\text{g}/\text{dzień}$).

W populacji dzieci w wieku od 6. do 12. roku życia z całorocznym alergicznym nieżytem nosa wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść MOM w ocenie redukcji nasilenia objawów nosowych oraz w ocenie jakości życia w porównaniu z grupą przyjmującą FLU. Natomiast w populacji osób dorosłych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej (z wyjątkiem mniejszego ogólnego wskaźnikiem objawów nosowych po 8 tygodniach leczenia)

Dla wskazania sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa technologia oceniania względem flutykazonu wydaje się być mniej skuteczna w porównaniu w ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (populacja pediatryczna) oraz wycofania z udziału w badaniu (osoby dorosłe). Nie wykazano natomiast żadnych różnic IS w ocenie mometazonu względem budezonidu.

Wyniki porównania pośredniego w populacji osób dorosłych z polipami nosa wskazują, że MOM i FLU w formie aerozolu lub kropli do nosa cechują się zbliżoną skutecznością w redukcji nasilenia objawów (kataru, drożności/przepływu powietrza) czy wielkości/powierzchni polipów.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa we wskazaniu całorocznego nieżytu nosa została przeprowadzona tylko dla populacji osób dorosłych. W omawianych badaniach nie odnotowano żadnego przypadku zgonu oraz wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (porównanie bezpośrednie).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że MOM, FLU oraz BUD cechują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. W żadnym z analizowanych badań nie wystąpiły istotne statystycznie różnice w występowaniu działań niepożądanych (w większości częstość występowania poszczególnych punktów końcowych nie przekraczała 10% w żadnej z grup), np. krwawienia z nosa, bólu głowy, zapalenie gardła, odsetkach pacjentów wycofujących się z badania (z wyjątkiem porównania MOM vs FLU we wskazaniu SANN, gdzie wykazano IS częstsze wycofywanie się z udziału w badaniu na niekorzyść mometazonu).

Wymienione działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych pokrywają się z działaniami wymienianymi w ChPL Metmin, wg której podczas stosowania leku dochodzi do bardzo częstego ($\geq 1/10$) występowania krwawienia z nosa (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa). Do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Metmin należą: zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych (notowane niezbyt często przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa), ból głowy, krwawienie z nosa, odczucie pieczenia w nosie, podrażnienie błony śluzowej nosa, owrzodzenie błony śluzowej nosa, podrażnienie gardła (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa).

Wg Prescrire 2007 stosowanie kortykosteroidów (flutykazon, beklometazon, mometazon i budezonid), może wywoływać zaburzenia psychiczne (działania niepożądane dotyczyły bezsenności, nerwowości, depresji, dezorientacji, niepokoju, podniecenia i niestabilności emocjonalnej), które ustępują po odstawieniu leków.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic w skuteczności klinicznej między porównywanymi interwencjami na podstawie wyników analizy klinicznej, w związku z czym przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA). W modelu uwzględniono koszty leków oraz wizyt ambulatoryjnych.

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, a przyjęta technika analityczna jest prawidłowa.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że stosowanie preparatu Metmin w miejsce flutykazonu wiąże się z takimi samymi kosztami z perspektywy NFZ oraz wyższymi kosztami z perspektywy wspólnej we wszystkich analizowanych wskazaniach. W porównaniu z budezonidem stosowanie leku Metmin wiąże się z wyższymi kosztami w każdym ze wskazań niezależnie od przyjętej perspektywy. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii zgodna z art. 13 ustawy o refundacji wynosi 5,79 zł.

Zastrzeżenia Agencji budzi przyjęty poziom odpłatności leku Nasometin wynoszący 50% (uwaga przedstawiona w opisie przedmiotu wniosku). Przy odpłatności 30% dla wnioskowanej technologii i zachowaniu odpłatności 50% dla komparatorów Metmin byłby droższy od flutykazonu i budezonidu w każdym ze wskazań niezależnie od przyjętej perspektywy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB wnioskodawcy przeprowadzono w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym; w ramach analizy wrażliwości testowano też alternatywne założenia dotyczące przejścia rynku preparatów aktualnie refundowanych oraz założenie o braku przejścia rynku nierefundowanych preparatów mometazonu.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Metmin spowoduje według szacunków wnioskodawcy wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 5,9 mln (1,3 mln – 8,4 mln), 12,9 mln (2,8 mln – 18,5 mln) i 24 mln (5,2 mln – 34,2 mln) zł w kolejnych latach refundacji.

Ze względu na dostępność aktualniejszych danych sprzedażowych NFZ dot. budezonidu i flutykazonu analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia, w których skorygowano również wykryte w arkuszu obliczeniowym nieznaczne błędy. Uzyskane w ten sposób oszacowania nie różnią się w znacznym stopniu od wyników uzyskanych przez wnioskodawcę, stanowią jednak podstawę dalszych obliczeń Agencji. Przetestowano także wpływ zmiany poziomu odpłatności wnioskowanej technologii na 30%. W takim wypadku odnotowano znacząco wyższe wydatki inkrementalne w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy (8,6 mln, 19 mln i 35,3 mln zł w kolejnych latach), przekraczające wydatki w wariantcie maksymalnym AWB. Z kolei obliczenia własne przy przyjęciu, że docelowy stopień udziału Metmin w rynku mometazonu nastąpi już w 1. roku refundacji wskazują na wyższe koszty inkrementalne w latach 1 i 2: odpowiednio o 18,4 mln i 15 mln zł.

Koszty jednostkowe preparatu Metmin dla pacjenta przy proponowanym poziomie odpłatności 50% są większe od kosztów jednostkowych preparatów budezonidu i flutykazonu, natomiast przy poziomie odpłatności 30% byłyby one wyższe niż koszty budezonidu, lecz niższe niż koszty flutykazonu.

Oprócz niepewności związanej z przyjętym poziomem odpłatności wnioskowanej technologii, ograniczeniem oszacowań AWB jest nieuwzględnienie w nich prawdopodobnego wejścia na listę leków refundowanych tańszych odpowiedników produktu Metmin po objęciu go refundacją, co obniżałoby wydatki płatnika publicznego. Założenia wnioskodawcy w tym zakresie stanowią zatem podejście konserwatywne.

Warto zwrócić uwagę, że obecnie na rynku są dostępne preparaty nierefundowane mometazonu o cenie detalicznej w przeliczeniu na DDD niższej niż cena detaliczna za DDD preparatu Metmin przy proponowanej cenie zbytu netto.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne organizacji HAS z 2005, 2007 oraz 2012 roku, odnoszące się do ocenianej interwencji. Wszystkie rekomendacje są pozytywne. W rekomendacji z 2012 roku zmieniono poziom dostępności leku z 35% do 30%. Zmiana ta była efektem analizy danych IMS, które wskazały, iż produkt leczniczy wydawana jest przede wszystkim pacjentom w alergicznym nieżycie nosa (31%). Alergiczny nieżyt nosa nie jest poważną chorobą, ale może wpływać na pogorszenie jakości życia pacjentów. Skuteczność i bezpieczeństwo leku oceniono jako średnie (HAS 2012).

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bende 208** Bende M, Carrillo T, Vóna I, i wsp. A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on nasal peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(6): 617–623.
- Blom 1997** Blom HM, Godthelp T, Fokkens WJ i wsp. The effect of nasal steroid aqueous spray on nasal complaint scores and cellular infiltrates in the nasal mucosa of patients with nonallergic, noninfectious perennial rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1997; 100(6): 739-747.
- Chapel 2009** Samoliński B., Senatorski G., Anafilaksja i alergologia [W:] *Immunologia kliniczna* red. Senatorski Grzegorz. Wyd.Czelej, Lublin 2009.
- Day 1990** Day JH, Andersson CB, Briscoe MP. Efficacy and safety of intranasal budesonide in the treatment of perennial rhinitis in adults and children. *Ann Allergy.* 1990;64(5):445-450.
- Dudzisz-Śledź 2004** Dudzisz-Śledź M., Kostuch M., Kaczanowska E., Leczenie niealergicznego nieżytu nosa u dzieci, *Borgis - Nowa Pediatria* 2/2004, s. 70-73
- EMA 2008** Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases, London, 20 November 2008
- Filiaci 2000** Filiaci F, Passali D, Puxeddu R, i wsp. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology.* 2000;38: 185–190
- Gupta 2004** Gupta P.P. Gupta K.B., Comparative Efficacy of Once Daily Mometasone Furoate and Fluticasone Propionate Aqueous Nasal Sprays for the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis, *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2004, 18(1), 19-24
- Jankowski 2001** Jankowski R, Schrewelius C, Bonfils P, i wsp. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients with nasal polyps. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2001; 127(4): 447–452.
- Johansen 1993** Johansen LV, Illum P, Kristensen S, i wsp. The effect of budesonide (Rhinocort (registered trademark)) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences.* 1993; 18(6): 524–527.
- Holopainen 1982** Holopainen E, Grahne B, Malmberg H, i wsp. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *European journal of respiratory diseases.* Supplement. 1982; 122: 221–228.
- Keith 2000** Keith P., Nieminen J., Hollingworth K., Efficacy and tolerability of fucicasone propionate nasal drops 400 mg once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults, *Clinical and Experimental Allergy*, 2000, Vol. 30, 1460-1468
- Mak 2013** Mak K.K., Ku M.S., Lu K.H., Comparison of Mometasone Furoate Monohydrate (Nasonex) and Fluticasone Propionate (Flixonase) Nasal Sprays in the Treatment of Dust Mite-sensitive Children with Perennial Allergic Rhinitis, *Pediatrics and Neonatology* (2013) 54, 239-245
- Mandl 1997** Mandl M., Nolop K., Lutsk B.N., Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis, *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:370-45
- Naclerio 2003** Naclerio RM, Baroody FM, Bidani N, i wsp. A comparison of nasal clearance after treatment of perennial allergic rhinitis with budesonide and mometasone. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 128(2): 220–227.
- NCT 00783224 (Study P04512)** A Comparative Study of Mometasone Furoate Nasal Spray and Fluticasone Propionate Nasal Spray in Patients With Perennial Allergic Rhinitis (Study P 04512)
- Lundblad 2001** Lundblad L, Sipilä P, Farstad T i wsp. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of perennial non - allergic rhinitis: A nordic, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Oto-Laryngologica.* 2001; 121(4): 505-509.
- Papadopoulos 2015** Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. Papadopoulos NG et al. *Allergy* May 2015; 70(5); 474-494
- Penttil 2000** Penttil M, Poulsen P, Hollingworth K i wsp. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 +-g once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: A placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clinical and Experimental Allergy.* 2000; 30(1): 94–102.
- Ruhno 1990** Ruhno J, Andersson B, Denburg J, i wsp.. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1990;86: 946–953.
- Rutkowski 2008** Rutkowski R., Kosztyła-Hojna B., Rutkowska J., Alergiczny nieżyt nosa — problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 348–352
- Samoliński 2009** Samoliński B.: Alergiczny nieżyt nosa w świetle badania ECAP. *Alergia*, 2009, 2: 41-44
- Samoliński 2014** Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP)*, *Alergologia Polska - Polish Journal of allergology* 1 (2014) 10 – 18
- Scadding 1995** Scadding GK, Lund VJ, Jacques LA i wsp. A placebo-controlled study of fluticasone propionate aqueous nasal spray and beclomethasone dipropionate in perennial rhinitis: Efficacy in allergic and non - allergic perennial rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy.* 1995; 25(8): 737-743.
- Small 2005** Small C.B., Hernandez J., Reyes A., Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis, *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 1275-1281
- Stjarne 2006** Stjärne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, i wsp. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126(6): 606–612.
- Stjarne 2006** Stjärne P, Mösges R, Jorissen M, i wsp. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Archives of otolaryngology head & neck surgery.* 2006; 132: 179–185.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAAI/ACAAI 2008** Wallace D.V., Dykewicz M.S., The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter, *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:S1-84

AAO 2015	Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., Schwartz S.R., et.al., Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis, Otolaryngology–Head and Neck Surgery 2015, Vol. 152(1S) S1–S43
ARIA 2008	Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), Allergy 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160
BSACI 2007	Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R., Jones N.S., BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis, Clinical and Experimental Allergy, 2007, 38, 260–275
BSACI 2008	Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R., Jones N.S., BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis, Clinical and Experimental Allergy, 2008 38, 19–42
EAACI 2005	Fokkens W., Lund V., Bachert C., Clement P. et.al., EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Executive Summary, Allergy 2005; 60: 583–601
EPOS 2012	Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012 Mar(23): 1-298.;
HAS 2012	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS, NASONEX 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale Flacon de 120 doses (CIP : 343 012-6), 18 juillet 2012
HAS 2007	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS, NASONEX 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale Flacon de 120 doses (CIP : 343 012-6), 9 mai 2007
HAS 2005	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis, NASONEX 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale Flacon de 120 doses (code CIP : 343 012-6), 7 septembre 2005
IPCRG 2006	Price D., Bond C., Bouchard J., Costa R., et.al., International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Management of allergic rhinitis, Primary Care Respiratory Journal (2006), 15, 58-70
KLRP 2012	Samoliński B., Świerczyńska-Krępa M., Gurda-Duda A., Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Łódź 2012
Prescrire 2008	Prescrire International February 2008/17(93)

Pozostałe publikacje

Analiza weryfikacyjna z 2015 r.	Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-20/2015 z dnia 27.08.2015 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw) we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby”
Analiza weryfikacyjna z 2015 r.	Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-31/2015
ChPL Nasometin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metmin (08.2015)
ChPL Flixonase	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixonase (08.2012)
ChPL Flixonase Nasule	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixonase Nasule (12.2011)
ChPL Fanipos	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fanipos (05.2015)
ChPL Tafen Nasal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafen Nasal (04.2008)

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. 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, ██████████ ██████████, Kraków, styczeń 2016
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. 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, ██████████ ██████████, Kraków, styczeń 2016
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Metmin® (mometazon, aerozol do nosa) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz w leczeniu polipów nosa w warunkach polskich, ██████████ ██████████, Kraków, styczeń 2016
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Metmin® (mometazon, aerozol do nosa) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, leczeniu polipów nosa w warunkach polskich, ██████████ ██████████, Kraków, styczeń 2016
- Załącznik 5. Analiza Racjonalizacyjna. Stosowanie produktu leczniczego Metmin® w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz w leczeniu polipów nosa, ██████████ ██████████, Kraków, styczeń 2016
- Załącznik 6. Uzupełnienie analityków Centrum HTA do raportu HTA dla produktu leczniczego Metmin w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.573(1).2016.MR