



**FLUTIXON NASAL® (PRODUKT ZŁOŻONY: AZELASTYNY
CHLOROWODOREK + FLUTYKAZONU PROPIONIAN)
W ŁAGODZENIU OBJAWÓW SEZONOWEGO
I CAŁOROCZNEGO ALERGICZNEGO ZAPALENIA BŁONY
ŚLUZOWEJ NOSA O NASILENIU UMIARKOWANYM
DO CIĘŻKIEGO**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, sierpień 2025 (aktualizacja: październik 2025)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	5
ZDEFINIOWANIE POJĘĆ UŻYTYCH W CELU OKREŚLENIA STOPNIA PRZESTRZEGANIA PRZEZ PACJENTÓW ZALECEŃ LEKARSKICH, UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	14
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	14
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ALERGICZNEGO ZAPALENIA BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA	15
2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA ALERGICZNEGO ZAPALENIA BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA	17
2.4. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA	21
2.5. ROKOWANIE W ALERGICZNYM NIEŻYCIU NOSA	25
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z ALERGICZNYM NIEŻYTEM NOSA	26
2.7. METODY LECZENIA ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA	27
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. <i>PRACTICE GUIDELINES</i>)	33
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z ALERGICZNYM NIEŻYTEM NOSA	35
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	36
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	41
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	42
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	45
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	46
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	46
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	48
7. BIBLIOGRAFIA	53
8. SPIS TABEL I FIGUR	58
9. ANEKS	60
9.1. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	60
9.2. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	72
9.3. DANE SPRZEDAŻOWE DLA PREPARATÓW ZŁOŻONYCH DONOSOWYCH	81
9.4. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT	82

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AIT	ang. <i>Allergen immunotherapy</i> ; Immunoterapia alergenowo-swoista (immunoterapia alergenowa, odczulanie)
ANN	Alergiczny nieżyt nosa (Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARIA	ang. <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECAP	ang. <i>Epidemiology of Allergic Diseases in Poland</i> ; Badanie Epidemiologii Chorób Alergicznych w Polsce
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EUFORA	ang. <i>European Forum for Research and Education in Allergy and Airways diseases</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDC	ang. <i>Fixed-Dose Combination</i> ; Produkt złożony [o ustalonej dawce]
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> ; Jakość życia związana ze stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IgE	Immunoglobulina klasy E
INAH	ang. <i>Intranasal antihistamine</i> ; Donosowy lek antyhistaminowy
INCS	ang. <i>Intranasal corticosteroids</i> ; Kortykosteroidy donosowe
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
LTRA	ang. <i>Leukotriene receptor antagonist</i> ; Leki antyleukotrienowe (Leki przeciwleukotrienowe, antagoniści receptora leukotrienowego)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RQLQ	ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz jakości życia w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek
SCIT	ang. <i>Specifically subcutaneous immunotherapy</i> ; Specyficzna podskórna perania alergenowa
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SPC	ang. <i>Single pill combination</i> ; Lek złożony
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TNSS	ang. <i>Total Nose Symptom Score</i>
TNNSS	ang. <i>Total Nonnasal Symptom Score</i>
TOOS	ang. <i>Total Ocular Symptom Score</i>
TSS	ang. <i>Total Symptom Score</i>
VAS	ang. <i>Visual analogue scale</i> ; Wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [64]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. ooz. 2561, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 28 ustawy lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

ZDEFINIOWANIE POJĘĆ UŻYTYCH W CELU OKREŚLENIA STOPNIA PRZESTRZEGANIA PRZEZ PACJENTÓW ZALECEŃ LEKARSKICH, UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

Pojęcie	Skrót wykorzystywany w analizie	Definicja
ang. <i>adherence</i>	„przestrzeganie zaleceń”	Pojęcie określa stopień, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami medycznymi wydanymi przez lekarza w odniesieniu do przyjmowania leków, przestrzegania diety, modyfikacji stylu życia. Inaczej mówiąc, pojęcie określa współpracę pacjenta z lekarzem.
ang. <i>compliance</i>	„stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom”	Pojęcie określa postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, w tym zakres, w jakim pacjent przestrzega systematycznego przyjmowania dawki i czasu leku zgodnie z zaleconym schematem.
ang. <i>persistence</i>	„wytrwałość w leczeniu”	Pojęcie określa postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, dotyczące przestrzegania schematu leczenia w perspektywie długoterminowej.

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do złożonego produktu leczniczego Flutixon Nasal® (aerazol do nosa, zawiesina), zawierającego azelastyny chlorowodorek+flutykazonu propionian, stosowanego w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające. Populacja obejmuje pacjentów ≥ 12 roku życia [1].

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Flutixon Nasal® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek +flutykazonu propionian, aerazol do nosa, zawiesina), w ramach listy A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [1], pacjenci (≥ 12 lat) z objawami sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie leku złożonego Flutixon Nasal®, zawierającego azelastyny chlorowodorek+flutykazonu propionian (aerazol do nosa, zawiesina), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [1];

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią:

- terapia skojarzona oparta na jednoczesnym podawaniu składników aktywnych leku, tj. azelastyny i flutykazonu propionianu w politerapii czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych;
- produkt złożony donosowy zawierający olopatadynę + metazon;
- azelastyna + metazon, w politerapii czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie):

- z zakresu skuteczności klinicznej;
- odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia;
- z zakresu profilu bezpieczeństwa;
- dotyczące równoważności farmaceutycznej produktu złożonego względem politerapii jego składowymi.

Dodatkowo poszukiwanymi punktami końcowymi będzie ocena stopnia przestrzegania zaleceń przez pacjentów, z wykorzystaniem parametrów: *adherence* (przestrzeganie zaleceń lekarza odnośnie prawidłowej farmakoterapii), *compliance* (stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom odnośnie prawidłowej farmakoterapii) i/lub *persistence* (wytrwałość w farmakoterapii zgodnej z zaleceniami).

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (ANN), zwane też alergicznym nieżytem nosa, stanowi jedną z najczęstszych postaci chorób alergicznych, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym wywołanym reakcjami zależnymi od immunoglobuliny klasy E (IgE) na alergeny środowiskowe, co prowadzi do objawów takich jak blokada nosa, wodnista wydzielina z nosa, kichanie, świąd nosa, jak również objawy oczne [2], [3], [4], [5].

Funkcjonują różne podziały/klasyfikacje alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa:

a) ze względu na czas trwania objawów:

- okresowy – objawy występują rzadziej niż 4 dni w tygodniu przez okres krótszy niż 4 tygodnie;
 - przewlekły – objawy trwają dłużej niż 4 dni w tygodniu przez okres dłuższy niż 4 tygodnie;
- b) ze względu na nasilenie objawów:
- łagodny – nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów;
 - umiarkowany lub ciężki – gdy spełnione jest co najmniej 1 z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy;
- c) ze względu na alergen wywołujący objawy:
- sezonowy – wywołany przez alergeny sezonowe, przede wszystkim pyłki kwitnących roślin letnich; charakteryzuje się corocznie powtarzającymi się o tej samej porze, wyraźnie nasilonymi objawami nieżyty nosa (napady kichania, wodnista wydzielina, świąd, uczucie zatkania nosa), często ze współistniejącym zapaleniem spojówek;
 - całoroczny – wywołany przez alergeny obecne przez cały rok; objawy są mniej nasilone niż w przypadku sezonowego nieżyty nosa i nie ma charakteru sezonowego, ponieważ podtrzymują i zaostrzają go alergeny obecne w najbliższym otoczeniu chorego, najczęściej roztoczy kurzu domowego, alergeny grzybów mikroskopowych (pleśni) lub alergeny pokarmowe [3], [5], [6].

Alergiczny nieżyt nosa to przewlekła choroba, która, pomimo, że nie jest śmiertelna czy bezpośrednio zagrażająca życiu, to z powodu uciążliwych objawów w postaci wodnistej wydzieliny z nosa, kichania, swędzenia nosa, zatkania nosa, zaczerwienienia błony śluzowej i objawów ocznych [5], [6], w znaczny sposób obniża jakość życia i ogólne funkcjonowanie pacjentów, zarówno dorosłych jak i pediatrycznych. Pacjenci z ANN, w porównaniu ze zdrowymi osobami, uzyskują statystycznie gorsze wyniki w zakresie aktywności fizycznej i społecznej, mają problemy ze snem i koncentracją, co przekłada się na obniżenie wydajności w pracy i/lub nauce czy obniżoną samoocenę i poczucie zakłopotania z uwagi na częste smarkanie [16], [33], [34], [37].

Co znamienne, alergiczny nieżyt nosa to najczęściej występujące schorzenie w grupie chorób alergicznych [19]. Szacuje się, że w Polsce alergiczny nieżyt nosa występuje nawet u 22,5% osób [23]; częściej u mężczyzn (24,0%) niż u kobiet (21,2%) (OR = 1,079; 95% CI: 1,044-1,116). U 28,9% pacjentów lekarz zdiagnozował ANN, w tym ANN okresowy u 47,7%, a ANN przewlekły u 52,3%, ANN sezonowy u 15,55%, a całoroczny nieżyt nosa u 15,2% [23], [25].

Dane odnoszące się do liczby osób z rozpoznaniem alergicznego nieżyty nosa raportowanego do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z uwzględnieniem kodu ICD-10 wskazują, że w Polsce w latach 2012-2015 liczba pacjentów z ANN wynosiła ponad 1 milion [3].

Z uwagi na wysoką częstość występowania ANN, najczęściej u osób będących w okresie intensywnego życia zawodowego lub nauki, a także współwystępowanie innych schorzeń (astmy, polipów nosa, zapalenia zatok itp.), konsekwencje alergicznego nieżyty nosa są istotnym ekonomicznym czynnikiem w opiece zdrowotnej i gospodarce [29], [30]. Oprócz kosztów bezpośrednich ogromną rolę odgrywają koszty pośrednie, związane ze zmniejszoną produktywnością pracy i dniami nieobecności z powodu choroby. Oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych ANN powoduje utratę od 800 000 do 3,5 miliona dni roboczych rocznie [28]. Dorośli z ANN pracują mniej wydajnie, zgłaszają więcej wypadków przy wykonywaniu pracy i uszkodzeń [34]. W kohorcie 8267 pracowników w USA w 47 lokalizacjach pracodawców wykazano, że ANN powoduje większą utratę produktywności niż jakakolwiek inna choroba i odpowiada za prawie jedną czwartą całej utraconej produktywności. U dzieci ANN i towarzyszące mu choroby współistniejące są odpowiedzialne za 800 000 do 2 milionów utraconych dni szkolnych rocznie [28]. Według ocen Unii Europejskiej, możliwe do uniknięcia koszty pośrednie związane z niewystarczającym leczeniem pacjentów alergicznych i wywołaną tym zmniejszoną wydajnością lub absencją w pracy szacowane są na 55 – 151 mld euro rocznie. Z drugiej strony odpowiednia terapia schorzeń alergicznych jest relatywnie tania, kosztem średnio 125 euro rocznie na pacjenta, co stanowi zaledwie 5% kosztów związanych brakiem leczenia tych chorób i pozwala na potencjalne oszczędności w granicach 142 mld euro [35].

Głównym celem leczenia alergicznego nieżytu nosa jest skuteczna kontrola choroby. Kluczowe jest, aby wybrać opcje leczenia, które są skuteczne, bezpieczne i łatwo dostępne, a także wziąć pod uwagę preferencje pacjenta i koszty związane z zalecanym leczeniem [5]. Możliwe są do zastosowania następujące opcje dla pacjentów z ANN:

- zmniejszenie narażenia na alergeny środowiskowe;
- farmakoterapia;
- swoista immunoterapia [5].

Farmakoterapia ANN ma charakter stopniowany – w razie pogorszenia przebiegu choroby intensyfikuje się leczenie (zazwyczaj poprzez dodanie kolejnego leku), a w przypadku poprawy kontroli objawów choroby – odstawia odpowiednie leki [10].

Kluczowe zasady prowadzenia farmakoterapii ANN [3], [5], [10], [19]:

- najważniejszą grupą leków w terapii ANN są donosowe glikokortykosteroidy (INCS), zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, w przypadkach umiarkowanego i ciężkiego ANN sezonowego oraz każdego ANN przewlekłego; zastosowanie tej grupy leków daje maksymalne efekty kliniczne po kilku dniach stosowania;
- leki antyhistaminowe H1 są kolejną kluczową grupą leków stosowanych w leczeniu ANN; preferowane są przede wszystkim leki drugiej generacji, cechujące się lepszym profilem bezpieczeństwa i niewykazujące działania sedatywnego; dostępne są głównie w postaci tabletek, natomiast w postaci donosowej jednoskładnikowej dostępna w Polsce jest jedynie azelastyna; preparaty donosowe cechują się podobną skutecznością jak doustne, przy czym mają szybszy początek działania;
- **kombinacja INCS i donosowego leku antyhistaminowego** jest wskazana u chorych z niewystarczającymi efektami klinicznymi po monoterapii INCS lub doustnymi/donosowymi lekami przeciwhistaminowymi; może być też zastosowana w leczeniu początkowym ANN; istnieją preparaty złożone zawierające chlorowodorek azelastyny (lek antyhistaminowy) i propionian flutykazonu (glikokortykosteroid), które podawane donosowo wykazują synergistyczne działanie, poprawiając zarówno objawy wczesnej jak i późnej reakcji alergicznej; dzięki temu połączeniu uzyskuje się złagodzenie objawów już po 5 minutach od chwili podania. **W 2021 roku na rynku pojawił się kolejny preparat złożony zawierający chlorowodorek olopatadyny (lek przeciwhistaminowy) i mometazon (steryd), jednak zastosowanie wspólnie flutykazonu i azelastyny wciąż pozostaje podstawą rekomendacji i wielu wytycznych** [1], [49], [50], [54], [55], [56], [57], [58], [59].

W razie braku istotnej poprawy po zastosowanym leczeniu (INCS + lek przeciwhistaminowy H1 doustny lub donosowy) leczenie należy zintensyfikować, a chorego należy skierować do laryngologa lub alergologa [10], [6]. Leki przeciwleukotrienne (montelukast) oraz kromony czy immunoterapia alergenowa są stosowane w dalszej kolejności, w specyficznych sytuacjach. Okresowo wykorzystywane są również miejscowe leki obkurczające naczynia krwionośne błony śluzowej nosa [3], [5], [6], [10].

Niezaspokojone potrzeby pacjentów z alergicznym nieżytem nosa

Terapia alergicznego nieżytu nosa, w szczególności z zastosowaniem donosowych glikokortykosteroidów, ale także i leków antyhistaminowych poprzez redukcję uciążliwych objawów choroby znacząco poprawia jakość życia pacjentów [16], [19], [42], [61]. **Niemniej jednak nie zawsze monoterapia INCS czy lekiem przeciwhistaminowym jest wystarczająca, szczególnie w przypadku ciężkiego przebiegu ANN, co wymaga zastosowania kombinacji leków z tych dwóch kluczowych grup terapeutycznych** [16], [62]. **Lek przeciwhistaminowy dodany do INCS powinien być niesedatywny, dobrze tolerowany i byłoby dobrze, aby miał dodatkowe właściwości pozareceptorowe przeciwzapalne** [16].

Regularne przyjmowanie leków odgrywa kluczową rolę w osiąganiu dobrych wyników w przewlekłych schorzeniach dróg oddechowych, takich jak ANN, astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc. Pomimo tego faktu, przestrzeganie leczenia przez pacjentów w alergicznych chorobach dróg oddechowych jest często niewystarczające, a chorzy przyjmują nawet mniej niż połowę przepisanych leków [49], [63]. **Stopień przestrzegania zaleceń odnośnie prawidłowego stosowania farmakoterapii przez pacjentów może mieć istotny wpływ na efekty terapii. Jeśli pacjent nie przyjmuje regularnie**

leków i nie stosuje się do zaleceń, oczekiwany efekt terapeutyczny może nie zostać osiągnięty [63], zatem kluczowe jest wdrażanie rozwiązań wspomagających przestrzeganie zaleceń przez pacjentów.

Stosowanie produktów złożonych, czyli **połączenia dwóch leków w jednym preparacie upraszcza schemat dawkowania i może sprzyjać poprawie szeroko pojętego przestrzegania zaleceń medycznych wydanych przez lekarza (ang. *adherence*), zarówno mierzonego stopniem stosowania się do zaleceń i schematu leczenia (ang. *compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (ang. *persistence*)**. Dostępne dane wskazują, że farmakoterapie produktami złożonymi wiążą się z niższym zużyciem zasobów szpitalnych oraz niższymi kosztami bezpośredniej opieki ambulatoryjnej [67].

Aktualnie w Polsce [66]:

- **nie ma refundowanego żadnego produktu złożonego donosowego, który zawiera jednocześnie INCS i lek przeciwhistaminowy;**
- **nie ma refundowanego żadnego donosowego leku przeciwhistaminowego (finansowane są jedynie formy doustne), a jedyny dostępny w Polsce donosowy lek przeciwhistaminowy – azelastyna – jest pełnopłatny dla pacjenta;**

co stanowi istotny brak i niezaspokojoną potrzebę pacjentów z ANN. Dostępność dwóch leków w jednym refundowanym produkcie złożonym może wpłynąć na wyższy stopień stosowania się do zaleceń farmakoterapii i przekładać się na lepsze wyniki leczenia, co z kolei może redukować koszty pośrednie ANN.

Interwencja wnioskowana

Wnioskowaną interwencję stanowi podawanie złożonego produktu leczniczego Flutixon Nasal® (aerazol do nosa, zawiesina) zawierającego w jednej dawce (tj. po jednym naciśnięciu dozownika):

- azelastyny chlorowodorek w dawce 137 mikrogramów (co odpowiada 125 mikrogramom azelastyny), będący lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji;
- flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów, będący kortykosteroidem [1].

Obie te substancje wykazują działanie synergistyczne w odniesieniu do łagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz zapalenia błony śluzowej nosa z zapaleniem spojówek [1]. W świetle dostępnych badań takie połączenie dwóch czynnych substancji w jednym podajniku donosowym wydaje się wysoce skutecznym rozwiązaniem w terapii ANN [38].

Zastosowanie azelastyny chlorowodorku + flutykazonu propionianu w aerazolu do nosa do każdego otworu nosowego w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dorosłych i młodzieży [1], [42], [43], [44], [46], [47] z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wiązało się z:

- istotną redukcją objawów nosowych (obejmujących wydzielinę z nosa, niedrożność nosa, kichanie i swędzenie nosa) w porównaniu z placebo, azelastyny chlorowodorkiem w monoterapii i flutykazonu propionianem w monoterapii;
- istotną poprawą związanej z chorobą jakości życia pacjentów;
- istotną redukcją objawów ocznych w porównaniu z placebo i flutykazonu propionianem w monoterapii;
- szybkim rozpoczęciem działania już nawet od 5 minut po podaniu W 15. minucie od podania azelastyny chlorowodorku + flutykazonu propionianu, 60% pacjentów zgłaszało istotną klinicznie ocenę zmniejszenia objawów, o co najmniej 30%;
- poprawą każdego indywidualnego objawu nosowego, nawet u pacjentów z najcięższą chorobą.

Co istotne, skuteczność i bezpieczeństwo połączenia azelastyny chlorowodorku + flutykazonu propionianu w aerazolu do nosa została potwierdzona w licznych badaniach w rzeczywistej praktyce klinicznej [19]. Duże badania obserwacyjne prowadzone na licznych grupach pacjentów wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. W badaniu przeprowadzonym wśród 3000 chorych, działania nieporządne raportowano u zaledwie 1% pacjentów, głównie w postaci zaburzeń smaku, nudności kichania, dyskomfortu w nosie czy bólu w miejscu podania. Do rzadkości należy ponadto przerwanie stosowania leku z powodu zdarzeń/działań niepożądanych [19].

W porównaniu z sekwencyjnym podawaniem flutykazonu i azelastyny w osobnych preparatach, **zastosowanie produktu złożonego zawierającego obie te substancje pozwala na lepszą depozycję, dyspersję w obrębie jamy nosa a także całkowitą powierzchnię działania, ze względu na mniejszą objętość wymaganą do dawkowania.** Pozostawianie większej ilości składników aktywnych w błonie śluzowej nosa przekłada się na większą redukcję objawów ANN i skuteczność [19], [38].

Stosowanie produktów złożonych w miejsce politerapii tymi samymi substancjami czynnymi, w osobnych produktach jest ponadto jedną ze strategii mających na celu poprawienie stopnia przestrzegania zaleceń i wytrwałości w leczeniu poprzez ograniczenie liczby przyjmowanych preparatów w ciągu doby przez pacjentów [2], [19]. **Poprawa stopnia przestrzegania zaleceń w praktyce klinicznej może wpłynąć na uzyskanie lepszych efektów leczenia i w dłuższej perspektywie wiązać się z obniżeniem pośrednich kosztów ANN [36].**

Wybór komparatora dla wnioskowanej interwencji

Na podstawie analizy zaleceń polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowanych wskazań, populacji docelowej, wykazu leków refundowanych w Polsce, analizy wyników sprzedaży oraz opinii analityków i rekomendacji Prezesa AOTMiT dla innych produktów złożonych uznano, że odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji – donosowego produktu złożonego z azelastyny chlorowodoru i flutykazonu propionianu będzie stosowanie:

- terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu składników aktywnych leku, tj. azelastyny i flutykazonu w politerapii, czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych;
- produktu złożonego zawierającego olopatadynę+mometazon;
- azelastyny + mometazonu, w politerapii czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych.

Rekomendacje agencji HTA dotyczące wnioskowanej interwencji

Rada Przejrzystości, Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT jak dotychczas nie oceniali zasadności finansowania produktów złożonych zawierających w swoim składzie azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, jak również politerapii złożonej z ww. leków stosowanych postaci osobnych preparatów, w rozpatrywanym bądź pokrewnym wskazaniu. Następujące światowe agencje HTA wydały pozytywne rekomendacje odnośnie finansowania produktu złożonego zawierającego azelastynę i flutykazon w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których monoterapia lekami przeciwhistaminowymi lub donosowymi kortykosteroidami nie jest uznawana za wystarczającą: szkocka SMC [87], francuska HAS [94], natomiast kanadyjska agencja CADTH odniosła się negatywnie do finansowania produktu złożonego z chlorowodoru azelastyny/propionianu flutykazonu [83]. Należy zaznaczyć, że od czasu przeprowadzenia ww. ocen, które wykonano w latach 2013-2015, ukazały się badania i wytyczne praktyki klinicznej znacznie lepiej uzasadniające zastosowanie w terapii połączenia azelastyny+ flutykazonu w leczeniu ANN.

Australijska agencja PBAC [82], brytyjska NICE [86], niemiecka G-BA [103] nie oceniały zasadności finansowania wnioskowanej interwencji w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, a walijska agencja AWMMSG [92] oceniła, że chlorowodorek azelastyny/propionian flutykazonu we wskazaniu obejmującym łagodzenie objawów umiarkowanego do ciężkiego sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jeśli monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym lub glikokortykosteroidami okaże się niewystarczająca, nie spełnia kryteriów oceny AWMMSG. Z kolei irlandzka agencja NCPE zakończyła szybką ocenę, ale nie podała informacji o tym czy była ona pozytywna czy negatywna – nie jest natomiast zalecane przygotowanie pełnego HTA [107].

Podsumowując, terapia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji, tj. donosowego produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek, będącego lekiem przeciwhistaminowym II generacji i flutykazonu propionianu, będącego glikokortykosteroidem, jest wysoce skuteczna w leczeniu objawów alergicznego nieżytu nosa, pozwalając na ich szybką i długotrwałą redukcję. Z uwagi na wysoką skuteczność kombinacja ta jest zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, jako opcja możliwa do zastosowania od pierwszej linii leczenia

umiarkowanego do ciężkiego ANN, lub w sytuacji niezadowalających efektów monoterapii INCS lub lekiem przeciwhistaminowym. Ponadto wnioskowana interwencja spełnia oczekiwania pacjentów co do preparatu o szybkim początku działania, łatwości stosowania i dobrym profilu bezpieczeństwa, dobrze poznanym w toku licznych badań [19]. Dodatkowo przyjmowanie produktu złożonego dwuskładnikowego zamiast przyjmowania donosowo dwóch oddzielnych preparatów upraszcza schemat dawkowania, co może przekładać się na poprawę stopnia przestrzegania zaleceń w praktyce klinicznej a przez to potencjalnie wpłynąć na uzyskanie lepszych efektów leczenia i w dłuższej perspektywie wiązać się z obniżeniem pośrednich kosztów ANN.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do złożonego produktu leczniczego Flutixon Nasal® (aerozol do nosa, zawiesina), zawierającego azelastyny chlorowodorek+flutykazonu propionian, stosowanego w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające. Populacja obejmuje pacjentów ≥ 12 roku życia [1].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Flutixon Nasal® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek +flutykazonu propionian, aerozol do nosa, zawiesina), w ramach listy A1 „*Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*”, Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Flutixon Nasal®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Flutixon Nasal®, azelastyny chlorowodorek +flutykazonu propionian) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących terapii złożonej lekiem donosowym zawierającym azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, wnioskowana interwencja tj. produkt leczniczy Flutixon Nasal®, zawierający azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian (aerozol do nosa, zawiesina), zalecany jest do stosowania w celu łagodzenia objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające. Wskazano, że Produkt leczniczy Flutixon Nasal® nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej [1].

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Flutixon Nasal® (azelastyny chlorowodorek+flutykazonu propionian) jest w pełni zgodne z zarejestrowanym wskazaniem.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (ANN), zwany też alergicznym nieżytem nosa, stanowi jedną z najczęstszych postaci chorób alergicznych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym wywołanym reakcjami zależnymi od immunoglobuliny klasy E (IgE) na alergenów środowiskowe, co prowadzi do objawów takich jak blokada nosa, kichanie, wodnista wydzielina z nosa, świąd nosa, jak również objawy oczne [2], [3], [4], [5].

Funkcjonują różne podziały/klasyfikacje alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa:

a) ze względu na czas trwania objawów:

- okresowy – objawy występują rzadziej niż 4 dni w tygodniu przez okres krótszy niż 4 tygodnie;
- przewlekły – objawy trwają dłużej niż 4 dni w tygodniu przez okres dłuższy niż 4 tygodnie;

b) ze względu na nasilenie objawów:

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

c) ze względu na alergenów wywołujące objawy:

- sezonowy – wywołany przez alergeny sezonowe, przede wszystkim pyłki kwitnących roślin letnich; charakteryzuje się corocznie powtarzającymi się o tej samej porze, wyraźnie nasilonymi objawami nieżytu nosa (napady kichania, wodnista wydzielina, świąd, uczucie zatkania nosa), często ze współistniejącym zapaleniem spojówek;
- całoroczny – wywołany przez alergeny obecne przez cały rok; objawy są mniej nasilone niż w przypadku sezonowego nieżytu i nie ma charakteru sezonowego, ponieważ podtrzymują i zaostrzają go alergeny obecne w najbliższym otoczeniu chorego, najczęściej roztoczy kurzu domowego, alergeny grzybów mikroskopowych (pleśni) lub alergeny pokarmowe [3], [5], [6].

Dokumentem porządkującym klasyfikację alergicznego nieżytu nosa oraz wskazującym metody postępowania diagnostycznego i leczniczego jest *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA). Poprzednia klasyfikacja dzieląca ANN na sezonowy i całoroczny, a więc oparta na czasie ekspozycji na alergeny, była niewystarczająca do oceny i planowania postępowania leczniczego u chorych z ANN. Nowa klasyfikacja uwzględnia objawy, jakość życia, czas trwania dolegliwości oraz ciężkość przebiegu choroby. Pacjent może więc cierpieć na ANN z objawami występującymi okresowo lub przewlekłe, a nasilenie symptomów może mieć stopień łagodny lub umiarkowany/ciężki [7].

Klasyfikacja ICD-10 alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje alergiczny nieżyt nosa pod kodem J30 (naczynioruchowe i alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa) z podkodami J30.1-J30.4 [8].

Tabela 1. Klasyfikacja alergicznego nieżytu nosa wg Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 [8].

Kod	Opis
J30	naczynioruchowe i alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa
J30.0	naczynioruchowe zapalenie błony śluzowej nosa
J30.1	alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa spowodowane pyłkami kwiatowymi
J30.2	inne sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa
J30.3	inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa
J30.4	alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, nieokreślone

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ALERGICZNEGO ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA

Alergiczny nieżyt nosa to choroba atopowa, związana z przewlekłym procesem zapalnym, w około 90% IgE-zależnym, indukowanym przez działanie alergenów środowiskowych, obejmującym wiele komórek zapalnych gromadzących się w błonie śluzowej nosa i warstwie podśluzowej. Narażenie na alergeny prowadzi do degranulacji komórek tucznych i uwolnienia mediatorów reakcji alergicznej, takich jak

histamina, tryptaza, leukotrieny, prostaglandyny, bradykinina i czynnik aktywujący płytki krwi (PAF) [5], [9].

Proces ten składa się z dwóch faz:

- wczesnej fazy charakteryzującej się uwalnianiem licznych mediatorów zapalenia alergicznego i natychmiastowymi objawami, w ciągu około 30 minut po kontakcie z alergenem;
- późnej fazy, charakteryzującej się przede wszystkim zatkanym nosem i upośledzoną drożnością nosa, występującej po upływie 6-12 godzin od kontaktu z alergenem. Temu etapowi często towarzyszy utrata powonienia i nadreaktywność błony śluzowej, która skutkuje zaostrzeniem objawów choroby pod wpływem czynników nieswoistych, takich jak np. zmiany temperatury otoczenia [9], [10].

Wyróżnia się następujące alergeny [3], [6], [11]:

a) alergeny wziewne:

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

b) alergeny pokarmowe np. mleko, kakao, jaja, owoce;

c) alergeny zawodowe np. mąki i pyły zbóż, lateks;

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

Wśród czynników ryzyka rozwoju alergicznego nieżytu nosa, wyróżnia się czynniki środowiskowe i genetyczne [12], [13], które zostały wymienione w poniższej tabeli.

Tabela 2. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na alergiczny nieżyt nosa [12], [13].

Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na alergiczny nieżyt nosa		
Genetyczne	Środowiskowe	Inne
• dodatni wywiad rodziców w kierunku atopii, • płeć męska, • niska masa urodzeniowa niemowlęcia, • stale podwyższone stężenie IgE (> 100 j.m./ml przed 6. rokiem życia), • obecność alleli genowych warunkujących odpowiedź immunologiczną	• zwiększona ekspozycja na alergeny środowiskowe (związane z urbanizacją), • wczesne wprowadzenie do diety niemowląt pokarmów stałych lub mieszanych, • narażenie na aeroalergeny (alergeny wziewne) w okresie niemowlęcym, • poród wiosną lub jesienią, • zakażenia niektórymi wirusami w wieku 0–3 lat, • narażenie na zanieczyszczenia środowiskowe, szczególnie na bierne palenie tytoniu przez matkę (>20 papierosów dziennie); • stały pobyt w środowisku wielkomiejskim	• stres • otyłość

IgE – immunoglobulina klasy E.

Do innych czynników ryzyka odpowiedzialnych za rozwój alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa należą m. in: stały pobyt w środowisku wielkomiejskim, wysoki status socjoekonomiczny, brak rodzeństwa lub późne pójście do przedszkola. Czynniki te związane są z tzw. teorią „higieniczną” powstawania omawianego schorzenia, przy czym hipoteza ta jest przedmiotem dyskusji. Postuluje się, że wczesna ekspozycja na różne mikroorganizmy i alergenów może "przygotować" układ odpornościowy do prawidłowej reakcji. Brak takiej ekspozycji, wynikający z nadmiernej higieny, może prowadzić do słabszej tolerancji immunologicznej, co zwiększa ryzyko rozwoju alergii [14], [15].

2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA ALERGICZNEGO ZAPALENIA BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA

Objawy i przebieg naturalny

Objawy alergicznego nieżytu nosa obejmują przede wszystkim: wodnistą wydzielinę z nosa, kichanie, swędzenie nosa, zatłoczony nos, zaczerwienienie błony śluzowej i objawy oczne (takie jak łzawienie, pieczenie lub zaczerwienienie oczu). Do innych objawów towarzyszących często należy swędzenie podniebienia i kaszel. Obraz kliniczny i nasilenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa zależy m.in. od rodzaju i stężenia alergenu oraz czasu ekspozycji. Może dominować kichanie i wyciek wodnistej wydzieliny z nosa lub upośledzenie drożności nosa z gęstą wydzieliną [5], [6].

Przewlekłe zatkanie nosa i jego niedrożność stanowią prawdopodobnie najbardziej uciążliwe objawy alergicznego nieżytu nosa. Niedrożność nosa w przebiegu ANN jest wynikiem obrzęku, a nawet przerostu błony śluzowej nosa w wyniku toczącego się zapalenia, co powoduje utratę fizjologicznych funkcji nosa, takich jak nawilżanie, ogrzewanie lub oczyszczanie wdychanego powietrza z zanieczyszczeń, alergenów lub drobnoustrojów [14]. Konsekwencją niedrożności nosa, szczególnie tej przewlekłej, są:

- częste bóle gardła;
- częste infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych;
- przerost tkanki limfatycznej gardła;
- chrapanie;
- uczucie podrażnienia i wysuszenia jamy ustnej [16].

W czasie badania fizykalnego w rynoskopii, czyli wziernikowania nosa obserwowany jest obrzęk śluzówki nosa, jej zaczerwienienie (czasem błądność lub zasinienie), dużą ilość wodnistej wydzieliny. Ponadto często obserwowane jest przekrwienie spojówek, świadczące o alergicznym zapaleniu spojówek, które współistnieje u 60-95% chorych na alergiczny nieżyt nosa [6].

Diagnostyka

Diagnozę alergicznego nieżytu nosa stawia się na podstawie analizy objawów klinicznych i wyników badań diagnostycznych. Istotną rolę odgrywa wywiad lekarski, w którym pacjent opisuje swoje objawy,

czas ich wystąpienia i czas trwania, częstotliwość i intensywność, z jaką występują, a także czynniki wyzwalające i czynniki łagodzące [5].

U chorych na alergiczny nieżyt nosa występuje co najmniej jeden objaw główny (typowy) choroby i zazwyczaj kilka objawów dodatkowych (towarzyszących). Do objawów głównych ANN należą:

- wyciek z nosa przedni lub tylny;
- świąd nosa;
- napadowe kichanie (trzy kichnięcia lub więcej w serii);
- zatkanie nosa [10].

Z kolei do objawów dodatkowych alergicznego nieżytu nosa lub silnie z nim związanych zalicza się:

- spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła (tzw. katar zanosowy);
- nocny kaszel (zazwyczaj suchy);
- bruzda poprzeczna w 1/3 dolnej części nosa (tzw. bruzda alergiczna);
- chrząkanie;
- chrapanie;
- świąd podniebienia;
- drapanie w gardle;
- zatykanie uszu;
- cienie pod oczami [10].

Rozpoznanie ANN można postawić na podstawie powyższych charakterystycznych objawów klinicznych - co najmniej jeden z ww. objawów głównych trwających minimum godzinę dziennie przynajmniej przez dwa kolejne dni, jednakże pełne i dokładne rozpoznanie tej choroby wymaga dodatkowo spełnienia następujących kryteriów alergologicznych:

- identyfikacja alergenu (wywiad, badania alergologiczne);
- ustalenie związku przyczynowego między narażeniem na ten alergen a wystąpieniem objawów klinicznych choroby (wywiad, obserwacja);
- potwierdzenie udziału mechanizmów immunologicznych (najczęściej IgE-zależny) w patogenezie choroby (badania alergologiczne) [10].

Testy diagnostyczne stosowane w diagnostyce ANN obejmują testy punktowe skórne, testy immunologiczne (np. pomiar stężenia swoistych przeciwciał IgE w surowicy krwi) i testy prowokacji alergenowej. W niektórych przypadkach mogą być również zalecane inne niespecyficzne testy, takie jak test aktywacji bazofilów, endoskopia nosa i badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa nosa i zatok przynosowych [5].

Tabela 3. Badania stosowane w diagnostyce alergicznego nieżytu nosa [5], [14], [17], [18].

Badanie	Opis
Testy punktowe skóry	Podstawowa metoda diagnostyczna w alergologii, w diagnostyce nadwrażliwości typu natychmiastowego. W połączeniu z historią pacjenta pozwala łatwo odróżnić ANN od innych rodzajów nieżytu nosa. Prawidłowo wykonane pozwalają na potwierdzenie uczulenia na konkretny alergen. Na wynik testów punktowych skórnych mają wpływ przyjmowane leki, w szczególności antagoniści receptora H ₂ i H ₂ jak również miejscowo stosowane glikokortykosteroidy. Nieprawidłowe zmiany skórne, takie jak dermatografia i skóra atopowa obniżają wiarygodność testów punktowych, ze względu na ryzyko fałszywie dodatnich wyników
Testy immunologiczne	Oznaczenie stężenia alergenoswoistych IgE w surowicy krwi, w przeciwieństwie do pomiaru całkowitego stężenie IgE ma duże znaczenie praktyczne w ustaleniu czynnika etiologicznego obserwowanych zmian. Na oznaczenie stężenia alergenoswoistych IgE nie mają wpływu leki czy też choroby skóry.
Testy prowokacji alergenowej	Gdy występuje rozbieżność pomiędzy objawami wskazującymi na alergiczny nieżyt nosa a wynikami badań wykonuje się donosowe próby prowokacyjne z alergenem. Wodne roztwory alergenów podaje się za pomocą inhalatorów lub za pomocą pipet i obserwuje reakcje, takie jak kichanie, swędzenie nosa lub katar czy drożność nosa. Test ten jest szczególnie przydatny, gdy inne metody diagnostyczne są niejednoznaczne, chociaż wymaga specjalistycznego nadzoru i nie jest szeroko stosowany w rutynowej praktyce
Badania laryngologiczne nosa	Rynoskopia (wziernikowanie nosa) i endoskopia jam nosa – pozwalają na uwidocznienie typowej dla alergii obrzękniętej, bledo-sinawej błony śluzowej, wodnistej wydzieliny lub polipów nosa (nie są to jednak cechy swoiste wyłącznie dla alergicznego nieżytu nosa)
Badania drożności nosa	Szczytowy przepływ wdechowy przez nos (ang. <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i> , PNIF), rynomanometria, rymetria akustyczna nosa
Badania obrazowe	Tomografia komputerowa nosa i zatok przynosowych

Nasilenie objawów ANN można oceniać różnymi metodami, w tym z zastosowaniem wizualnej skali analogowej (VAS), w zakresie 0-100 mm, gdzie 0 mm oznacza całkowity brak objawów w ocenie pacjenta, a 100 mm – najsilniejsze możliwe nasilenie objawów w ocenie pacjenta. W poniższej tabeli przedstawiono powiązanie skali VAS z podziałami ANN wg ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) [10].

Tabela 4. Powiązanie wyników w wizualnej skali analogowej (VAS) z podziałem alergicznego nieżytu nosa wg ARIA [10].

Powiązanie skali VAS z różnymi typami ANN	Nasilenie objawów w skali VAS
ANN łagodny, okresowy	24-50 mm
ANN umiarkowany/ciężki, okresowy	32-56 mm
ANN łagodny, przewlekły	53-77 mm
ANN umiarkowany/ciężki, przewlekły	61-82 mm

W związku z faktem, że alergiczny nieżyt nosa często współistnieje z astmą, u każdego chorego na ANN należy wykonać badanie w kierunku astmy [3].

Rozpoznanie różnicowe

Istnieje wiele postaci nieżyty nosa, które należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej wybranych przypadków ANN, w tym:

- zapalne nieżyty nosa – infekcyjne (w tym wirusowe lub bakteryjne), eozynofilowe;
- niezapalne nieżyty nosa – nieżyt naczynioruchowy (obecnie idiopatyczny), hormonalny, polekowy czy inne, np. zanikowy, starczy, smakowy [6], [9], [10].

Najczęściej zachodzi konieczność różnicowania między nieżytem nosa wirusowym („przeziębieniem”) a ANN. Chorzy z alergicznym nieżytem nosa, zwłaszcza dzieci, mają częste zakażenia górnych dróg oddechowych, co może utrudniać postawienie właściwej diagnozy choroby alergicznej. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria pozwalające rozróżnić infekcyjny nieżyt nosa od alergicznego nieżyty nosa [9], [10].

Tabela 5. Różnicowanie wirusowego nieżyty nosa (przeziębienia) z alergicznym nieżytem nosa [9], [10].

Cecha	Przeziębienie (wirusowy nieżyt nosa)	Alergiczny nieżyt nosa
Wodnisty wyciek z nosa	często	często
Zatkanie nosa	często, zwykle znaczne	często, zmienne
Kichanie	zwykle	często (salwami)
Świąd nosa	rzadko	zwykle
Ból nosa	zwykle	nigdy
Świąd oczu	rzadko	często (sezonowy alergiczny nieżyt nosa)
Kaszel	często	dość często
Gorączka	rzadko (zwykle u dzieci)	nigdy
Uogólnione bóle mięśniowe	nieznaczne	nigdy
Zmęczenie, osłabienie	dość częste	niekiedy, nieznaczne
Ból gardła	często	nigdy
Pieczenie gardła	często	rzadko sezonowy (alergiczny nieżyt nosa)
Świąd podniebienia i gardła	nigdy	niekiedy
Czas trwania	3-14 dni	tygodnie lub miesiące

W różnicowaniu ANN u małych dzieci należy brać ponadto pod uwagę ciała obce, wady anatomiczne nosa, mukowiscydozę, zespół dyskinetycznych rzęsek czy przerost migdałka podniebiennego. U starszych dzieci – zmiany pourazowe w nosie, natomiast u starszej młodzieży i osób dorosłych polipy nosa, zmiany rozrostowe, narażenie zawodowe czy nieżyt wynikający z palenia papierosów [18].

2.4. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.4.1. EPIDEMIOLOGIA ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA NA ŚWIECIE

Alergiczny nieżyt nosa to najczęściej występujące schorzenie w grupie chorób alergicznych [19]. Wyniki przeglądu systematycznego Savouré i wsp. 2021 [20], uwzględniającego 184 publikacje dotyczące epidemiologii tego schorzenia z różnych krajów, wskazują, że mediana chorobowości alergicznego nieżytu nosa wynosi 18,1% (zakres: 1,0% do 54,5%). Niemniej jednak w różnych opracowaniach stosuje się różne definicje ANN, co może wpływać na uzyskane wyniki. Mediana częstości występowania ANN wynosiła 21,6% w oparciu o definicję opartą na objawach i 16,4% w oparciu o definicję opartą na poziomie IgE/punktowych testach skórnych. Chorobowość różniła się w zależności od kontynentu - w Afryce wahania wyniosły od 3,6% do 22,8%, w Ameryce od 3,5% do 54,5%, w Azji od 1,0% do 47,9%, w Europie od 1,0% do 43,9%, a w Oceanii od 19,2% do 47,5% [20].

(B)

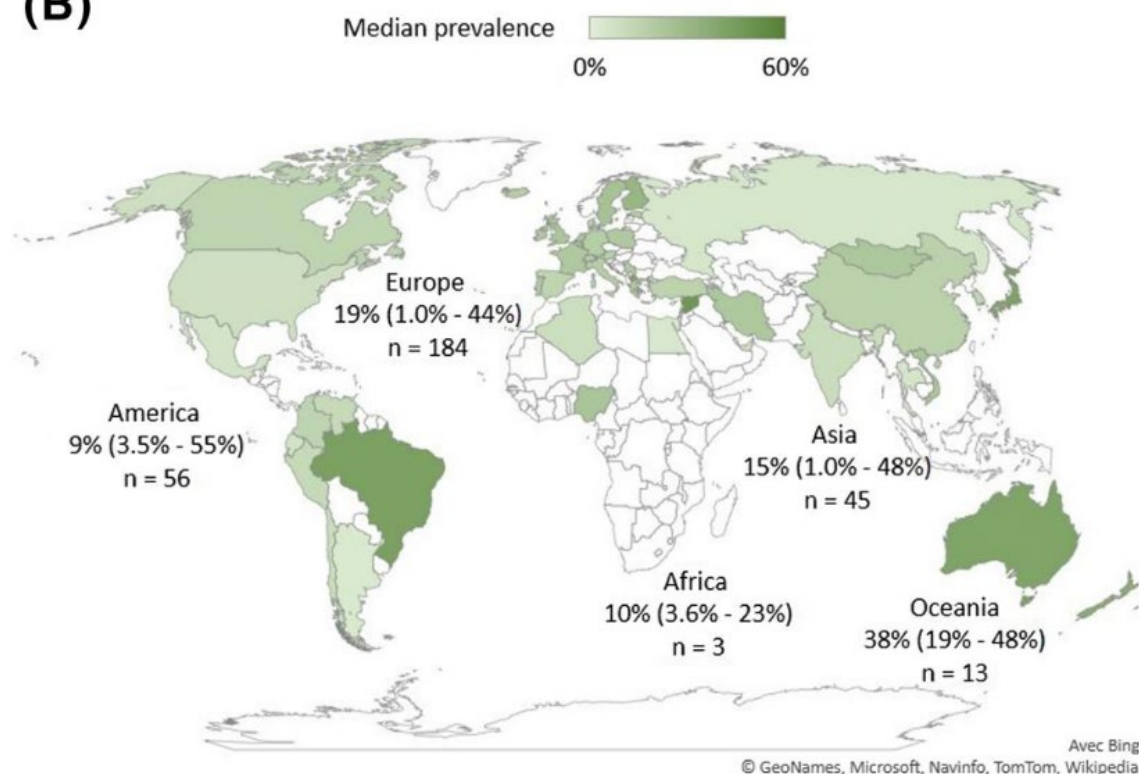


Figura 1. Chorobowość alergicznego nieżytu nosa w różnych regionach świata. Dane dla kontynentów przedstawiono następująco: mediana (minimalna zgłoszona–maksymalna zgłoszona), n = liczba zgłoszonych częstości występowania. Kraje oznaczone kolorem to te, dla których dostępne są dane. Najciemniejsze kraje to te, dla których mediana chorobowości jest najwyższa [20].

Częstość występowania ANN wynosi około 5% u dzieci do 3 roku życia, wzrasta wraz z wiekiem z 8,5% u 6–7-latków do 14,6% u 13–14-latków i osiąga ponad 11,8% do 46% u osób w wieku 20–44 lat. Co ciekawe, częstość występowania ANN jest wyższa u chłopców niż u dziewcząt przed okresem dojrzewania, ale tendencja ta odwraca się po okresie dojrzewania [21], [22].

Eksperti WHO wskazują, że kryzys zdrowotny związany z chorobami alergicznymi jest wyraźnie powiązany ze zmianami klimatu i niszczeniem środowiska naturalnego [19].

2.4.2. EPIDEMIOLOGIA ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA W POLSCE

W Polsce, podobnie jak na świecie alergiczny nieżyt nosa jest najczęstszym schorzeniem alergicznym.

Szeroko zakrojonym projektem badawczym, którego celem była ocena częstości występowania chorób alergicznych w Polsce było Badanie Epidemiologii Chorób Alergicznych w Polsce (ang. *Epidemiology of Allergic Diseases in Poland*; ECAP). Opierało się ono na metodologii Europejskiego Badania Zdrowia Układu Oddechowego (ECRHS II) i Międzynarodowego Badania Astmy i Alergii u Dzieci (ISAAC). Badanie obejmowało ankietę, a następnie badania lekarskie podgrupy uczestników [23], [25]. Badanie przeprowadzono w wybranych dziewięciu regionach Polski, w tym ośmiu miastach i jednym obszarze wiejskim. Respondenci w regionach zostali wybrani za pomocą wielostopniowego proporcjonalnego stratyfikowanego losowania opartego na numerze identyfikacyjnym (PESEL) jako operacie. Badanie przeprowadzono u 20 454 osób (wskaźnik odpowiedzi 41,9%), a 18 617 kwestionariuszy było ważnych. Około 25% osób (n=4783) zostało następnie ocenionych przez klinicystów (wskaźnik odpowiedzi 43,4%) [25], [23].

Nieżyt nosa zgłosiło 36,08% respondentów (37,8% 6-7-latków, 34,5% 13-14-latków i 36,0% dorosłych). Najniższy wskaźnik rozpowszechnienia odnotowano na terenach wiejskich (22,9%). Alergiczny nieżyt nosa zgłosiło 22,54% respondentów (23,6% 6-7-latków, 24,6% 13-14-latków i 21,0% dorosłych). Ponownie, najniższy wskaźnik rozpowszechnienia odnotowano na terenach wiejskich (16,0%). ANN występował częściej u mężczyzn (24,0%) niż u kobiet (21,2%) (OR = 1,079; 95% CI: 1,044-1,116). U 28,9% pacjentów lekarz zdiagnozował ANN, w tym ANN okresowy u 47,7%, a ANN przewlekły u 52,3%, ANN sezonowy u 15,55%, a całoroczny nieżyt nosa u 15,2% [25], [23].

Tabela 6. Częstość występowania okresowego i przewlekłego ANN (n = 4783) oraz sezonowego i całorocznego ANN (n = 2597) diagnozowanego przez alergologów w poszczególnych grupach wiekowych [25].

Grupa wiekowa	ANN (N=4783)		ANN (N=2597)	
	Okresowy (intermittent), n (%)	Przewlekły (persistent), n (%)	Sezonowy, n (%)	Całoroczny, n (%)
6/7 lat	151 (11,4%)	173 (13,0%)	85 (11,2%)	96 (12,6%)
13/14 lat	189 (14,3%)	220 (16,7%)	134 (17,9%)	135 (18,1%)
20-44 lata	320 (15,0%)	332 (15,6%)	182 (16,7%)	161 (14,8%)
Łącznie	660 (13,8%)	725 (15,2%)	401 (15,55%)	392 (15,2%)

Wyniki te wskazują na wzrost częstości ANN w porównaniu z analizą danych z Polskiego Wieloośrodkowego Badania Epidemiologii Chorób Alergicznych (PMSEAD) [26], w której w latach 1998 i 1999 oceniono 16 238 osób w wieku od 3 do 80 lat, w tym 12 970 dorosłych i 3268 dzieci. U dorosłych częstość występowania sezonowego alergicznego nieżytu nosa wynosiła 8,5% a przewlekłego alergicznego nieżytu nosa 3,0%. U dzieci sezonowy alergiczny nieżyt nosa rozpoznano u 8,6% a przewlekły alergiczny nieżyt nosa u 2,1% [26].

Precyzyjne, aktualne dane epidemiologiczne dotyczące ANN są dość mocno ograniczone. Dane odnoszące się do liczby osób z rozpoznaniem alergicznego nieżytu nosa raportowanego do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z uwzględnieniem kodu ICD-10 wskazują, że w Polsce w latach 2012-2015 liczba pacjentów z ANN wynosiła ponad 1 milion [3].

Tabela 7. Dane z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem J30 i podkodami, w latach 2012-2015 [3].

Kod ICD-10 rozpoznania	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
J30.4 – uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa, nieokreślone	46 413	52 265	52 989	34 425
Razem:	1 041 803	1 077 994	1 073 655	784 650

Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Flutixon Nasal® zostanie przedstawione w Analizie wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis, BIA*).

2.4.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Pomimo, że alergiczny nieżyt nosa nie stanem bezpośrednio zagrażającym życiu czy powodującym niepełnosprawność, to z uwagi na wysoką częstość występowania schorzenia i występowanie innych schorzeń współistniejących, konsekwencje alergicznego nieżytu nosa są istotnym ekonomicznym czynnikiem w opiece zdrowotnej i gospodarce [29], [30].

Alergiczny nieżyt nosa, podobnie jak każda jednostka chorobowa, generuje następujące kategorie kosztów [27], [29], [30]:

- bezpośrednie:
 - medyczne, takie jak koszty leków, konsultacji lekarskich, opieki pielęgniarskiej, czy badań diagnostycznych;
 - niemedyczne - wynikające z procesu leczenia, ale nie bezpośrednio związane z terapią takie jak np. koszty transportu sanitarnego;
- pośrednie - związane z utratą produktywności przez chorego, wynikające z przebywania na zwolnieniu lekarskim, utratą dochodów, a także koszty opieki nad pacjentem ponoszone przez członków jego rodziny;
- niewymierne - związane z cierpieniem, bólem, prowadzące niejednokrotnie do znacznego obniżenia jakości życia pacjenta.

Szacunkowe bezpośrednie koszty leczenia ANN wahają się od 2 do 5 miliardów dolarów w USA, przy czym ponad połowa bezpośrednich kosztów ANN prawdopodobnie dotyczyła leków na receptę. Dane z badania Medical Expenditure Panel Survey z 2007 r. sugerują, że liczba wizyt w klinice i liczba zrealizowanych recept dla pacjentów z ANN była około dwukrotnie większa niż dla pacjentów bez ANN [28].

Bardzo ważna w przypadku alergicznego nieżytu nosa jest rola „ukrytych” bezpośrednich kosztów związanych z tym schorzeniem. Koszty te to pieniądze wydawane bezpośrednio na inne schorzenia, które mogły być spowodowane przez oceniany stan. W przypadku alergicznego nieżytu nosa obejmują one:

- koszty antybiotyków, prześwietlenia rentgenowskiego w celu leczenia i wizyt na oddziale ratunkowym w przypadku powikłań zapalenia zatok;
- koszty zabiegów chirurgicznych w przypadku polipowatości nosa i zapalenia zatok;
- koszty medyczne i chirurgiczne w przypadku zapalenia ucha środkowego z wysiękiem;

- koszty leczenia zaostrzenia astmy i częstych infekcji górnych dróg oddechowych;
- koszty leczenia współistniejącego zapalenia spojówek [28], [29].

Oprócz bezpośrednich kosztów, ANN wywiera znaczny wpływ na jakość życia pacjentów, funkcje poznawcze, podejmowanie decyzji i samoocenę. Choroba występuje najczęściej u osób będących w okresie intensywnego życia zawodowego lub nauki. Pośrednie koszty ANN u dorosłych obejmują koszty związane ze zmniejszoną produktywnością pracy i dniami nieobecności z powodu choroby. W Stanach Zjednoczonych ANN powoduje utratę od 800 000 do 3,5 miliona dni roboczych rocznie [28]. Dorośli z ANN pracują mniej wydajnie, zgłaszają więcej wypadków przy wykonywaniu pracy i uszkodzeń [34]. W kohorcie 8267 pracowników w USA w 47 lokalizacjach pracodawców wykazano, że ANN powoduje większą utratę produktywności niż jakakolwiek inna choroba i odpowiada za prawie jedną czwartą całej utraconej produktywności. Szacuje się, że utrata produktywności z powodu ANN kosztuje od 2 do 4 miliardów dolarów rocznie w Stanach Zjednoczonych. U dzieci ANN i towarzyszące mu choroby współistniejące są odpowiedzialne za 800 000 do 2 milionów utraconych dni szkolnych rocznie [28].

Według ocen Unii Europejskiej, możliwe do uniknięcia koszty pośrednie związane z niewystarczającym leczeniem pacjentów alergicznych i wywołaną tym zmniejszoną wydajnością lub absencją w pracy szacowaną na 55 – 151 mld euro rocznie. Z drugiej strony odpowiednia terapia schorzeń alergicznych jest relatywnie tania, kosztem średnio 125 euro rocznie na pacjenta, co stanowi zaledwie 5% kosztów związanych brakiem leczenia tych chorób i pozwala na potencjalne oszczędności w granicach 142 mld euro [35].

Szacuje się, że koszty absenteizmu i prezenteizmu mogą ulec redukcji w wyniku zastosowania produktu złożonego z donosowej azelastyny i flutykazonu u pacjentów z sezonowym ANN [36].

2.5. ROKOWANIE W ALERGICZNYM NIEŻYCI NOSA

Alergiczny nieżyt nosa to przewlekła choroba, którą można skutecznie kontrolować, ale nie wyleczyć. Rokowanie zależy od czynników indywidualnych i rodzaju stosowanego leczenia. Odpowiednie leczenie alergicznego nieżytu nosa może znacznie złagodzić objawy i poprawić jakość życia chorych.

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) [3], [31].

Przewlekła upośledzona drożność nosa może powodować poważne powikłania wynikające z oddychania przez usta zarówno u dorosłych jak i u dzieci. U dzieci nieodpowiedni tor oddychania może prowadzić do nieprawidłowości w rozwoju twarzoczaszki, takich jak wydłużenie twarzy, wysokie wysklepienie podniebienia, stłoczenie zębów. Alergiczny nieżyt nosa jest również związany z zapaleniem spojówek, utratą węchu i smaku, bezdechem sennym (zaburzenia snu przekładają się na senność w ciągu dnia, rozkojarzenie i problemy behawioralne) [34].

Obrzęk błony śluzowej małżowin nosowych prowadzi do niedrożności ujść zatok przynosowych oraz ujść trąbek słuchowych, co zwiększa ryzyko powikłań w postaci zapalenia ucha środkowego i zapalenia zatok [33], [34].

U niektórych osób, zwłaszcza dzieci, alergię może zanikać z czasem. U dorosłych, alergię może być kontrolowana na długo, a u niektórych osób objawy mogą zmniejszać się lub przemijać samoistnie [3], [31].

Leczenie alergicznego nieżytu nosa ma ograniczenia, głównie ze względu na różną skuteczność leków, potencjalne skutki uboczne i konieczność długoterminowego leczenia. Podczas gdy wiele metod leczenia skutecznie łagodzi objawy, u części chorych, mimo odpowiedniego leczenia ANN, obserwuje się utrzymywanie się objawów lub jedynie ich częściowe ustąpienie. Retrospektywne badania pacjentów z ANN wykazały, że prawie 20% pacjentów nie jest zadowolonych z terapii. Ścisłe przestrzeganie kryteriów ARIA u pacjentów z ANN powoduje mniejszą częstość występowania niekontrolowanego ANN (10%) w porównaniu z jakimkolwiek innym leczeniem (18%) [7].

2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z ALERGICZNYM NIEŻYTEM NOSA

Alergiczny nieżyt nosa jest schorzeniem znacznie obniżającym jakość życia i ogólnego funkcjonowania pacjentów, zarówno dorosłych jak i pediatrycznych. Szacuje się, że około połowa pacjentów z ANN odczuwa objawy przez ponad 4 miesiące każdego roku, a 20% ma objawy przez co najmniej 9 miesięcy w roku. Poza objawami, takimi jak wyciek z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, świąd, obecność wydzieliny zanosowej ściekającej po tylnej ścianie gardła i kichania, wielu pacjentów odczuwa również bóle głowy i zmęczenie [33].

Z uwagi na uciążliwe objawy ANN wpływa wielowymiarowo na wiele aspektów życia [16], [33], [34], [37]:

- pacjenci z ANN uzyskują statystycznie gorsze wyniki w zakresie aktywności fizycznej i społecznej, ale także jakości snu oraz objawów nosowych, w porównaniu ze zdrowymi osobami;
- nieżyt nosa znacząco bardziej obniża aktywność dzienną pacjenta w porównaniu z nadciśnieniem tętniczym czy cukrzycą typu II;

- osoby z ANN i astmą oskrzelową z powodu kataru i duszności mają także trudności w wykonywaniu ćwiczeń/aktywności fizycznych;
- dzieci z alergicznym nieżytem nosa częściej niż ich rówieśnicy wykazują nieśmiałość, depresję, lęk i strach, niezrozumienie czy nawet doświadczają wyśmiewania przez rówieśników, a wynikające z tego zaburzenia snu mogą mieć istotny, negatywny wpływ zarówno na wyniki w nauce, jak i samoocenę;
- chorzy doświadczają problemów z koncentracją, co przekłada się na obniżenie wydajności w pracy i/lub nauce;
- osoby uczulone, w szczególności na pyłki, mogą być zmuszone do ograniczenia wyjazdów czy aktywności na powietrzu, ponieważ z reguły powoduje to zaostrzenie przebiegu choroby;
- badania sugerują, że niedrożność nosa, zaburzenia snu i inne objawy ANN mogą indukować objawy obserwowane w zespole nadpobudliwości ruchowej;
- konieczność ciągłego wycierania nosa powoduje uczucie zakłopotania;
- zatkanie nosa wiąże się z zaburzeniami węchu, a w konsekwencji zaburzeń smaku a ponadto powoduje konieczność oddychania przez usta, co z kolei skutkuje zasychaniem w gardle i kaszlem.

Dlatego kluczowe jest wdrażanie właściwego leczenia ANN, które może zredukować uciążliwe objawy i poprawić jakość życia chorych [3], [31].

2.7. METODY LECZENIA ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA

Głównym celem leczenia alergicznego nieżytu nosa jest skuteczna kontrola choroby. Kluczowe jest, aby wybrać opcje leczenia, które są skuteczne, bezpieczne i łatwo dostępne, a także wziąć pod uwagę preferencje pacjenta i koszty związane z zalecanym leczeniem [5].

Możliwe są do zastosowania następujące opcje dla pacjentów z ANN:

- zmniejszenie narażenia na alergenów środowiskowe;
- farmakoterapia;
- swoista immunoterapia [5].

Z uwagi na cel analizy, w niniejszym rozdziale skupiono się na możliwościach farmakologicznego leczenia alergicznego nieżytu nosa.

Do podstawowych grup leków stosowanych w leczeniu ANN należą:

- leki antyhistaminowe (donosowe lub w postaci tabletek doustnych);
- glikokortykosteroidy (donosowe; INCS) [5], [38].

Ponadto w ramach terapii uzupełniającej lub w szczególnych przypadkach stosuje się:

- leki antyleukotrienowe (LTRA), głównie w ANN współistniejącym z astmą;

- alfa-mimetyki – leki obkurczające, przeznaczone do krótkiego stosowania u chorych z dużym obrzękiem błony śluzowej nosa;
- kromony;
- płukanie nosa roztworem soli fizjologicznej;
- doustne kortykosteroidy;
- leki antycholinergiczne;
- immunoterapie alergenowo-swoiste u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do tej metody leczenia [3], [5], [38].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę powyższych grup leków.

Tabela 8. Charakterystyka grup leków stosowanych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa [2], [3], [5], [38].

Grupa leków	Substancje czynne	Charakterystyka
Leki antyhistaminowe doustne	Leki drugiej generacji (zalecane): cetyryzyna, loratadyna, lewocetyryzyna, desloratadyna, rupatadyna, feksofenadyna, bilastyna	- leki blokujące receptor H1 – selektywni antagoniści w sposób kompetycyjny i odwracalny łączą się z receptorem H1 (w nieznacznym stopniu również z H2 i H3), tym samym blokując działanie histaminy; - szczególnie korzystne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek; - skuteczne są tylko w kontrolowaniu objawów histaminozależnych – związanych ze wczesną fazą reakcji alergicznej (wydzielina, kichanie, świąd); nie wpływają na blokadę nosa i objawy zapalenia eozynofilowego, pojawiającego się w późnej fazie reakcji alergicznej; - zalecane są preparaty drugiej generacji, bez komponenty sedatywnej; - leki doustne również mają szybki początek działania: często już po 1 godzinie i utrzymuje się ono przez 12–24 godziny; - leki podawane donosowo działają tylko w obrębie nosa i mają bardzo szybki początek działania po 15–20 min po podaniu – są one porównywalnie skuteczne jak preparaty doustne.
Leki antyhistaminowe donosowe	azelastyna, lewokabastyna (nieдоступna w Polsce)	- polecane u dorosłych i dzieci, zwłaszcza w ciężkim i przewlekłym ANN; - podstawowe, 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 tygodni; - stosowanie donosowe w połączeniu z niską biodostępnością zapewnia wysokie bezpieczeństwo, w tym w trakcie długotrwałego stosowania; - głównymi objawami ubocznymi są suchość i niewielkie krwawienie z błony śluzowej nosa; - INCS są skuteczniejsze niż doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe czy leki antyleukotrienowe; - powinny być stosowane w najmniejszej skutecznej dawce
Glikokortykosteroidy donosowe (INCS)	beklometazon, budezonid, furoinian flutykazonu, furoinian mometazonu, propionian flutykazon	- można stosować przez kilka dni w bardzo ciężkim ANN z wyjątkowo nasilonymi objawami oraz zaostrzeniach nieżytu i braku reakcji na inne leki stosowane w ANN tj. jeśli leczenie INCS i lekami przeciwhistaminowymi łącznie było nieskuteczne
Glikokortykosteroidy doustne	Prednizon, prednizolon	- można stosować przez kilka dni w bardzo ciężkim ANN z wyjątkowo nasilonymi objawami oraz zaostrzeniach nieżytu i braku reakcji na inne leki stosowane w ANN tj. jeśli leczenie INCS i lekami przeciwhistaminowymi łącznie było nieskuteczne
Leki antyleukotrienowe (LTRA)	montelukast	- antagoniści receptora leukotrienowego, hamują prozapalne działanie leukotrienów cysteinylowych; - początkowo przeznaczone przede wszystkim do

Grupa leków	Substancje czynne	Charakterystyka
		leczenia astmy oskrzelowej; - można stosować w okresowym ANN, ale preferuje się glikokortykosteroidy donosowe i leki przeciwhistaminowe
Alfa-mimetyki - Leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa	Donosowo: efedryna, fenylefryna, nafazolina, ksylometazolina, oksymetazolina, tetrazyolina, tymazolina	- są jednymi z najstarszych stosowanych w leczeniu nieżyty nosa; - stosowane doraźnie w celu szybkiego zmniejszenia niedrożności nosa; nie powinny być stosowane dłużej niż 5 dni z uwagi na ryzyko wystąpienia polekowego nieżyty nosa
Kromony	kromoglikan disodowy donosowo	- leki o wątpliwym działaniu terapeutycznym, mniej skuteczne niż INCS i leki przeciwhistaminowe; - w umiarkowanym stopniu łagodzą świąd nosa, kichanie i wodnisty wyciek, słabo wpływają na blokadę nosa; - wymagają częstego podawania (4-6 razy na dobę)
Leki przeciwocholinergiczne donosowe	w Polsce dostępny bromek ipratropium (w tym w połączeniu z ksylometazoliną)	- zmniejszają ilość wydzieliny, ale jest nieskuteczny w leczeniu pozostałych objawów ANN; - wymaga stosowania 3–4 razy na dobę; - wywołuje istotne podrażnienie błony śluzowej nosa, uczucie pieczenia i dyskomfortu
Roztwór soli fizjologicznej	-	- działanie wyłącznie wspomagające, polegające na mechanicznym usuwaniu alergenów i zanieczyszczeń oraz wydzieliny z błony śluzowej nosa
Immunoterapia alergenowo-swoista (AIT) -odczulanie	iniekcyjna (SCIT) – iniekcje podskórne wystandaryzowanych dawek alergenu, lub podjęzykowa (krople lub tabletki).	- przyczynowa metoda leczenia, która ma na celu wytworzenie tolerancji immunologicznej na podawany alergen. Wywołanie tolerancji polega na przestrojeniu odpowiedzi immunologicznej. 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 podskórnie lub podjęzykowo; - zalecana jedynie w specyficznych sytuacjach klinicznych: ciężkich postaciach ANN, małej skuteczności innych metod leczenia, braku możliwości unikania alergenu, braku akceptacji przez chorego konieczności stałej farmakoterapii.

Efektywne leczenie ANN wymaga kompleksowego podejścia, które obejmuje unikanie alergenów, farmakoterapię oraz w uzasadnionych przypadkach – immunoterapię [5]. Wybór optymalnego leczenia powinien być spersonalizowany, uzależniony od nasilenia objawów, typu ANN, współchorobowości, wieku, dotychczasowego leczenia i uzyskanej odpowiedzi oraz z uwzględnieniem profilu działania poszczególnych leków [19]. Farmakoterapia ANN ma charakter stopniowany – w razie pogorszenia przebiegu choroby intensyfikuje się leczenie (zazwyczaj poprzez dodanie kolejnego leku), a w przypadku poprawy kontroli objawów choroby – odstawia odpowiednie leki [10].

Kluczowe zasady prowadzenie farmakoterapii ANN [1], [3], [5], [10], [19]:

- najważniejszą grupą leków w terapii ANN są donosowe glikokortykosteroidy (INCS), zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, w przypadkach umiarkowanego i ciężkiego ANN sezonowego oraz każdego ANN przewlekłego; zastosowanie tej grupy leków daje maksymalne efekty kliniczne po kilku dniach stosowania;

- leki antyhistaminowe H1 są kolejną kluczową grupą leków stosowanych w leczeniu ANN; preferowane są przede wszystkim leki drugiej generacji, cechujące się lepszym profilem bezpieczeństwa i niewykazujące działania sedatywnego; dostępne są głównie w postaci tabletek, natomiast w postaci donosowej jednoskładnikowej dostępna w Polsce jest jedynie azelastyna; preparaty donosowe cechują się podobną skutecznością jak doustne, przy czym mają szybszy początek działania; doustne leki przeciwhistaminowe są najczęściej stosowaną grupą w leczeniu ANN, głównie z uwagi na dużą dostępność i preferowaną przez pacjentów drogę podania; bilastyna jest jednym z najskuteczniejszych i najbezpieczniejszych nowoczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji;
- **kombinacja INCS i donosowego leku antyhistaminowego** jest wskazana u chorych z niewystarczającymi efektami klinicznymi po monoterapii INCS lub doustnymi/donosowymi lekami antyhistaminowymi; może być też zastosowana w leczeniu początkowym ANN; istnieją preparaty złożone zawierające chlorowodorek azelastyny (lek antyhistaminowy) i propionian flutykazonu (glikokortykosteroid), które podawane donosowo wykazują synergistyczne działania, poprawiając zarówno objawy wczesnej jak i późnej reakcji alergicznej; dzięki temu połączeniu uzyskuje się złagodzenie objawów już po 5 minutach od chwili podania. Pomimo, że w 2021 roku na rynku pojawił się kolejny preparat złożony zawierający chlorowodorek olopatadyny (lek antyhistaminowy) i mometazon (steryd), to połączenie flutykazonu i azelastyny wciąż pozostaje podstawą rekomendacji i wielu wytycznych, w których zalecany jest nie tylko do leczenia umiarkowanego i ciężkiego ANN czy po niepowodzeniu stosowania monoterapii INCS czy leku antyhistaminowego, ale już w pierwszej linii leczenia:
 - wytyczne ARIA wskazują zastosowanie tego preparatu złożonego niezależnie od rodzaju i ciężkości choroby;
 - wytyczne amerykańskie jako opcję dla pacjentów z umiarkowanym i ciężkim ANN;
 - wytyczne EUFOREA – pozycjonują ten preparat w przypadku nieskuteczności monoterapii.

W razie braku istotnej poprawy po zastosowanym leczeniu (INCS + lek przeciwhistaminowy H1 doustny lub donosowy) terapię należy zintensyfikować, a chorego należy skierować do laryngologa lub alergologa [10], [6].

Leki przeciwlukotrienowe (montelukast) oraz kromony są stosowane w dalszej kolejności, w specyficznych sytuacjach. Okresowo wykorzystywane są również miejscowe leki obkurczające naczynia krwionośne błony śluzowej nosa [10], [6]. 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 [3], [5].

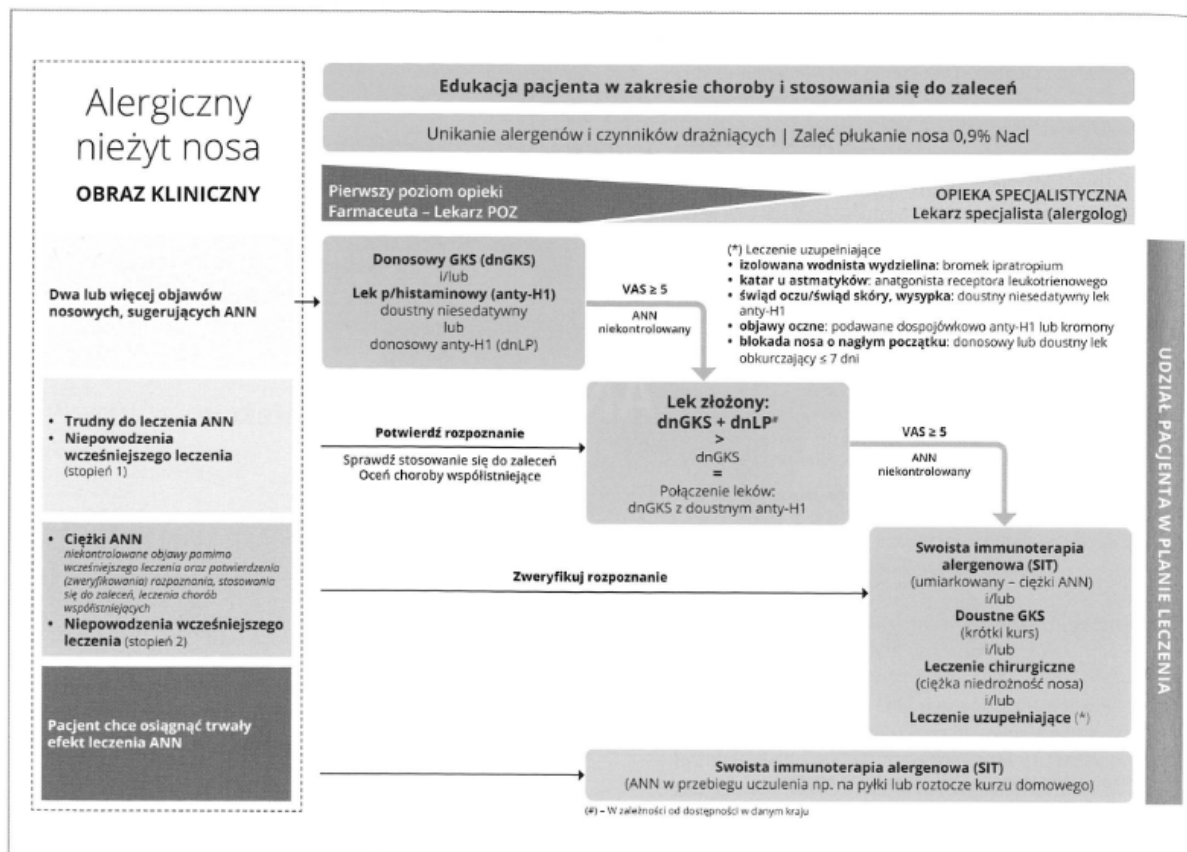


Figura 2. Schemat leczenia alergicznego nieżytu nosa przedstawiony w publikacji [19] na podstawie algorytmu EUFOREA [59]. ANN – alergiczny nieżyt nosa, dnLP – donosowy lek przeciwhistaminowy; dsGKS – donosowy kortykosteroid; SIT – swoista terapia antygenowa; anty-H1 – lek przeciwhistaminowy H1.

2.7.1. MONITOROWANIE PRZEBIEGU CHOROBY I LECZENIA

Monitorowanie leczenia alergicznego nieżytu nosa (ANN) jest ważne, aby ocenić skuteczność terapii i ewentualnie dostosować ją do indywidualnych potrzeb pacjenta. Zasadniczo monitorowanie obejmuje obserwację nasilenia objawów, ocenę jakości życia i regularne badania kontrolne u lekarza. Powtarzanie testów skórnych czy oznaczeń miana IgE swoistych ma małe znaczenie. Pacjent powinien nadal unikać narażenia na alergeny [32].

W konsensusie ARIA i EPOS - zgodnie z proponowanymi algorytmami postępowania - zaleca się ocenę skuteczności leczenia po 2-4 tygodniach w przypadku ANN. Najnowsze edycje konsensusu proponują kontrolę skuteczności leczenia w ANN po 2 tygodniach [7].

Skala VAS stała się podstawą do zaproponowania podziału ANN ze względu na stopień kontroli objawów:

- dobrze kontrolowany ANN VAS < 20 mm;
- częściowo kontrolowany ANN VAS 20–50 mm;

- niekontrolowany ANN VAS > 50 mm [38], [39].

Ponadto do oceny nasilenia objawów choroby stosuje się Total Nose Symptom Score (TNSS). TNSS to suma punktów przypisywanych różnym objawom (zatkany nos, kichanie, świąd nosa, nieżyt nosa) na podstawie czterostopniowej skali (0-3), gdzie 0 oznacza brak objawów, 1 punkt dla łagodnych objawów, które są łatwo tolerowane, 2 dla świadomości objawów, które są uciążliwe, ale znośne, a 3 jest zarezerwowane dla poważnych objawów, które są trudne do zniesienia i zakłócają codzienne czynności [39].

2.7.2. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia 17 września 2025 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 października 2025 roku [66], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu alergicznego nieżytu nosa są leki należące do następujących grup limitowych:

- 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa (Mometasoni furoas, Fluticasoni propionas) - refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (wskazania te obejmują m.in. w leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci [51]);
- 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednisolon – refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (wskazanie te obejmują m.in. choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia [60]);
- 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison - refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (wskazania te obejmują m.in. choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia [60]);
- 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego (Dexamethasonum) - refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (wskazanie te obejmują m.in. sytuacje kliniczne wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej [60]);
- 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednisolon - refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (wskazanie te obejmują m.in. leczenie ciężkich chorób alergicznych, w przypadku, kiedy inne metody leczenia są nieskuteczne [60]);
- 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego - refundowane w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym

lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E);

- 214.1, Alergeny kurzu domowego;
- 214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego;
- 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego (Cetirizine dihydrochloride, Cetirizini dihydrochloridum, Bilastinum, Desloratadinum, Levocetirizine, Levocetirizini dihydrochloridum, Loratadinum, Rupatadinum) – stałe postacie farmaceutyczne - refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (wskazanie te obejmują Leczenie alergii) [60]);
- 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne (Cetirizini dihydrochloridum, Desloratadinum, Levocetirizini dihydrochloridum, Loratadinum) - refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (wskazanie te obejmują Leczenie alergii) [60]).

Aktualnie nie ma refundowanego produktu złożonego, który zawiera jednocześnie dwie substancje czynne podawane donosowo: azelastyny chlorowodorek+flutykazonu propionian. Finansowane są natomiast produkty lecznicze jednoskładnikowe - leki zawierające propionian flutykazonu donosowy lub mometazon donosowy [66].

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe następujących organizacji i towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA);
- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA);
- World Allergy Organization (WAO);
- The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG);
- British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI);

- American Academy of Allergy, Astma and Immunology (AAAAI);
 - American College of Allergy Astma and Immunology (ACAAI);
- oraz innych.

Skupiono się na najnowszych wytycznych tj. opublikowanych do 10 lat wstecz czyli od 2015 roku.

Szczegółowe omówienie wszystkich zidentyfikowanych wytycznych przedstawiono w aneksie, w rozdziale 9.1, natomiast poniżej przedstawiono ich podsumowanie.

Polskie zalecenia, niestety, nie podlegają częstym, okresowym modyfikacjom [48]. Aktualna polska literatura dotycząca metod leczenia ANN odwołuje się do wytycznych ARIA i/lub wytycznych amerykańskich [5], [48]. Jedną z nowych inicjatyw, których celem jest poprawa leczenia ANN jest European Forum for Research and Education in Allergy and Airways diseases (EUFOREA), która od 2020 roku publikuje wytyczne w postaci prostych schematów postępowania z chorymi [19], [59].

W zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, zarówno krajowych jak i zagranicznych, w ramach I linii leczenia ANN zalecane są następujące opcje:

- lek przeciwhistaminowy H1 doustny lub donosowy [49], [50], [51], [57], [58], [59] - doustne H1-antyhistaminowe pierwszej generacji działają uspokajająco i należy ich unikać; zatem preferowane są leki antyhistaminowe H1 drugiej generacji [50], [53], [54], [28], [55]; leki donosowe cechują się szybkim rozpoczęciem działania [28];
- glikokortykosteroid (INCS) donosowy [49], [50], [51], [52], [54], [28], [57], [58], [59] - u pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa (PAR) zaleca się stosowanie tylko INCS zamiast połączenia INCS z doustnymi lekami przeciwhistaminowymi [51];
- **połączenie INCS oraz leku przeciwhistaminowego** [49], [50], [54], [55], [56], [57], [58], [59];
 - w wytycznych ARIA [49] wskazano konkretnie na połączenie INCS i azelastyny; stała kombinacja (produkt złożony) donosowego propionianu flutykazonu i azelastyny w sprayu do nosa jest skuteczniejsza niż monoterapia INCS lub H1-przeciwhistaminowym i jest wskazana dla pacjentów, u których monoterapia INCS jest uważana za niewystarczającą, z ciężkim ANN lub dla pacjentów, którzy chcą szybko złagodzić objawy. W badaniu z komorą ekspozycyjną na pyłki potwierdzono szybkość rozpoczęcia działania kombinacji [50];
 - u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa zalecane jest zastosowanie połączenia INCS z donosowym lekiem przeciwhistaminowym (INAH) lub tylko INCS [51];
 - terapię skojarzoną INCS/donosowym lekiem przeciwhistaminowym u pacjentów z ANN można też zastosować u pacjentów, u których nie obserwuje się wystarczających efektów terapeutycznych przy monoterapii INCS [52], [28], [59].

Doustne lub donosowe leki przeciwhistaminowe H1 są mniej skuteczne w kontrolowaniu wszystkich objawów nieżyty nosa niż INCS; u pacjentów z ciężkim nieżytem nosa INCS są lekami pierwszego wyboru w leczeniu [50].

Kromony, leki antyleukotrienowe, leki obkurczające śluzówkę nosa czy glikokortykosteroidy stosowane doustnie są zalecane jedynie w specyficznych sytuacjach bądź niepowodzeniu leczenia lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami donosowymi [49], [50], [51], [52].

2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z ALERGICZNYM NIEŻYTEM NOSA

Badania wskazują, że terapia alergicznego nieżyty nosa, w szczególności z zastosowaniem donosowych glikokortykosteroidów, ale także i leków antyhistaminowych poprzez redukcję uciążliwych objawów choroby znacząco poprawia jakość życia pacjentów [16], [42], [19], [61]. **Niemniej jednak nie zawsze monoterapia INCS czy lekiem przeciwhistaminowym jest wystarczająca, szczególnie w przypadku ciężkiego przebiegu ANN, co wymaga zastosowania kombinacji leków z tych dwóch kluczowych grup terapeutycznych [16], [62]. Lek przeciwhistaminowy dodany do INCS powinien być niesedatywny, dobrze tolerowany i byłoby dobrze, aby miał dodatkowe właściwości pozareceptorowe przeciwzapalne [16].**

Zasadniczo pacjenci mają szereg oczekiwań i preferencji odnośnie terapii ANN, a do kluczowych należy szybkość działania, skuteczność, bezpieczeństwo, droga podania i cena [48]. **Leki podawane donosowo cechują się większą szybkością działania w porównaniu z doustnymi (np. azelastyna podawana donosowo zaczyna działać po kilkunastu minutach w porównaniu z co najmniej godziną po podaniu doustnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji) a ponadto działają bezpośrednio w miejscu docelowym, co pozwala ograniczyć ogólnoustrojowe działania niepożądane (co jest szczególnie istotne w przypadku podawania sterydów). Zatem u pacjentów z niepowodzeniem monoterapii INCS lub lekiem przeciwhistaminowym ważny jest ułatwiony dostęp do terapii skojarzonej pod postacią złożonego preparatu donosowego.**

Regularne przyjmowanie leków odgrywa kluczową rolę w osiągnięciu dobrych wyników w przewlekłych schorzeniach dróg oddechowych, takich jak ANN, astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc. Pomimo tego faktu, przestrzeganie leczenia przez pacjentów w alergicznych chorobach dróg oddechowych jest często niewystarczające, a chorzy przyjmują nawet mniej niż połowę przepisanych leków [49], [63]. **Stopień przestrzegania zaleceń odnośnie prawidłowego stosowania farmakoterapii przez pacjentów może mieć istotny wpływ na efekty terapii. Jeśli pacjent nie przyjmuje regularnie leków i nie stosuje się do zaleceń, oczekiwany efekt terapeutyczny**

może nie zostać osiągnięty [63], zatem kluczowe jest wdrażanie rozwiązań wspomagających przestrzeganie zaleceń przez pacjentów.

Stosowanie produktów złożonych, czyli **połączenia dwóch leków w jednym preparacie upraszcza schemat dawkowania i może sprzyjać poprawie szeroko pojętego przestrzegania zaleceń medycznych wydanych przez lekarza (ang. *adherence*), zarówno mierzonego stopniem stosowania się do zaleceń i schematu leczenia (ang. *compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (ang. *persistence*).** Dostępne dane wskazują, że farmakoterapie produktami złożonymi wiążą się z niższym zużyciem zasobów szpitalnych oraz niższymi kosztami bezpośredniej opieki ambulatoryjnej [67].

Aktualnie, ze środków publicznych w terapii ANN finansowane są jedynie leki donosowe zawierające INCS w postaci jednoskładnikowych preparatów [66]:

- **nie ma refundowanego produktu wieloskładnikowego donosowego, który zawiera jednocześnie INCS i lek przeciwhistaminowy;**
- **nie ma refundowanego żadnego donosowego leku przeciwhistaminowego (finansowane są jedynie formy doustne), a jedyny dostępny w Polsce donosowy lek antyhistaminowy – azelastyna – jest pełnopłatny dla pacjenta;**

co stanowi istotny brak i niezaspokojoną potrzebę pacjentów z ANN. Dostępność dwóch leków w jednym refundowanym produkcie złożonym może wpłynąć na wyższy stopień stosowania się do zaleceń farmakoterapii i przekładać się na lepsze wyniki leczenia, co z kolei może redukować koszty pośrednie ANN [36].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Wnioskowaną interwencję stanowi podawanie złożonego produktu leczniczego Flutixon Nasal® (aerozol do nosa, zawiesina) zawierającego w jednej dawce (tj. po jednym naciśnięciu dozownika):

- azelastyny chlorowodorek w dawce 137 mikrogramów (co odpowiada 125 mikrogramom azelastyny);
- flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów [1].

Flutixon Nasal® jest produktem generycznym oryginalnego produktu leczniczego Dymista® 137 µg / 50 µg na dawkę (aerozol do nosa, zawiesina), który został dopuszczony do obrotu w krajach europejskich, w tym w Polsce ponad 10 lat temu [60].

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w Polsce (zgodnie z decyzją Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, z dnia 1.04.2025 r), wnioskowana interwencja tj. produkt leczniczy Flutixon Nasal®, zawierający azelastyny chlorowodorek

+flutykazonu propionian (aerozol do nosa, zawiesina), zalecany jest do stosowania w celu łagodzenia objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające. Wskazano, że produkt leczniczy Flutixon Nasal® nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej [1].

Docelowo, dla ocenianej interwencji wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, obejmującej preparaty złożone donosowe, zawierające lek antyhistaminowy i glikokortykosteroid.

Mechanizm działania

W skład wnioskowanej interwencji wchodzi dwie substancje czynne o różnych mechanizmach działania: azelastyna (w postaci azelastyny chlorowodoru) i flutykazon (w postaci flutykazonu propionianu), które wykazują działanie synergistyczne w odniesieniu do łagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz zapalenia błony śluzowej nosa z zapaleniem spojówek [1]. W świetle dostępnych badań takie połączenie dwóch czynnych substancji w jednym podajniku donosowym wydaje się wysoce skutecznym rozwiązaniem w terapii ANN [38].

Flutykazonu propionian jest syntetycznym kortykosteroidem trójfluorowanym, cechującym się bardzo dużym powinowactwem do receptora glikokortykoidowego i wykazującym silne działanie przeciwzapalne, tj. 3-5-krotnie silniejsze niż deksametazon w przypadku analizy siły wiązania z ludzkim receptorem glikokortykoidowym i testach ekspresji genów [1]. Hamuje takie objawy zapalne jak: przekrwienie błon śluzowych, podrażnienia i świąd, wzmożone wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, obrzęki i nacieki komórek zapalnych. Flutykazon stosowany wziewnie, donosowo lub miejscowo na skórę wykazuje najmniejszą dostępność biologiczną wśród stosowanych miejscowo kortykosteroidów co zmniejsza ryzyko wystąpienia niepożądanych działań ogólnoustrojowych [40].

Azelastyna, pochodna ftalazynonu, sklasyfikowana jest jako silny, długo działający związek przeciwalergiczny o właściwościach selektywnego antagonisty receptora H1, stabilizujących mastocyty oraz przeciwzapalnych. Dane z badań *in vivo* (przedklinicznych) i *in vitro* pokazują, że azelastyna hamuje syntezę lub uwalnianie mediatorów chemicznych związanych z wczesną i późną fazą reakcji alergicznych, np. leukotrienów, histaminy, czynnika aktywującego płytki krwi (PAF) i serotoniny. Zmniejszenie nosowych objawów alergii obserwuje się w ciągu 15 minut po podaniu [1] i może się utrzymywać nawet do 12 godzin. Przyjmuje się, że leki przeciwhistaminowe II, generacji takie jak azelastyna, w niewielkim tylko stopniu przenikają do ośrodkowego układu nerwowego i zwykle nie wywierają działania uspokajającego, ani nie powodują senności [41].

Dawkowanie i droga podania

Aby leczenie przyniosło największe korzyści, produkt Flutixon Nasal® musi być stosowany regularnie. Wnioskowana interwencja przeznaczona jest wyłącznie do podawania donosowego; należy unikać kontaktu z oczami.

Dawkowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) to jedna dawka rozpylona w każdym otworze nosowym dwa razy na dobę (rano i wieczorem).

Flutixon Nasal® może być stosowany długotrwale. Czas trwania leczenia powinien odpowiadać okresowi narażenia na kontakt z alergenami [1].

Efektywność kliniczna

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dorosłych i młodzieży [42], [43], [44], [46]-z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa podanie jednej dawki azelastyny chlorowodoru + flutykazonu propionianu w aerozolu do nosa do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę spowodowało istotne zmniejszenie objawów nosowych (obejmujących wydzielinę z nosa, niedrożność nosa, kichanie i swędzenie nosa) w porównaniu z placebo, azelastyny chlorowodorkiem w monoterapii i flutykazonu propionianem w monoterapii. W badaniach stwierdzono ponadto istotne statystycznie zmniejszenie objawów ocznych (obejmujących świąd, łzawienie i zaczerwienienie oczu), a także poprawę związanej z chorobą jakości życia pacjentów (Kwestionariusz jakości życia w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek, ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*; RQLQ).

Korzyść ta była obserwowana od pierwszego dnia oceny, z poprawą każdego indywidualnego objawu nosowego, nawet u pacjentów z najcięższą chorobą. Pacjenci leczeni azelastyną chlorowodorkiem + flutykazonu propionianem osiągnęli odpowiedź na leczenie kilka dni wcześniej niż leczeni samym flutykazonem czy azelastyną [47].

Tabela 9. Kluczowe informacje o metodyce i wynikach badań randomizowanych dotyczących zastosowania azelastyny+flutykazonu stosowanych donosowo, w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Badanie	Metody	Porównanie	Kluczowe wyniki
Ratmer i wsp. 2008 [42]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe, w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym, sezonowym nieżytem nosa	Azelastyna+flutykazon vs azelastyna w monoterapii vs flutykazon w monoterapii Czas trwania leczenia: 2 tygodnie	Azelastyna+flutykazon istotnie statystycznie: - redukuje nasilenie objawów nosowych w TNSS; - poprawia jakość życia; względem azelastyny w monoterapii i flutykazonu w monoterapii
Framk i wsp. 2010 [43]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe, w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym, sezonowym nieżytem nosa	Azelastyna+flutykazon vs azelastyna w monoterapii vs flutykazon w monoterapii vs placebo Czas trwania leczenia: 2 tygodnie	Azelastyna+flutykazon istotnie statystycznie: - redukuje nasilenie objawów nosowych w TNSS; - poprawia jakość życia; względem azelastyny w monoterapii i flutykazonu w monoterapii oraz placebo;

Badanie	Metody	Porównanie	Kluczowe wyniki
			Azelastyna+flutykazon istotnie statystycznie: - redukuje nasilenia objawów ocznych w skali TOSS względem flutykazonu jak również placebo; - jakości życia względem azelastyny jak również placebo.
Meltzer i wsp. 2012 [44]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe, w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym, sezonowym nieżytem nosa	Azelastyna+flutykazon vs azelastyna w monoterapii vs flutykazon w monoterapii vs placebo Czas trwania leczenia: 2 tygodnie	Azelastyna+flutykazon istotnie statystycznie: - redukuje nasilenie objawów nosowych w TNSS; - poprawia jakość życia; względem azelastyny w monoterapii i flutykazonu w monoterapii oraz placebo; Azelastyna+flutykazon istotnie statystycznie: - redukuje nasilenia objawów ocznych w skali TOSS względem flutykazonu jak również placebo; - jakości życia względem azelastyny jak również placebo.
Ilyina i wsp. 2019 [46]	Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa	Azelastyna+flutykazon vs azelastyna w monoterapii Czas trwania leczenia: 2 tygodnie	Azelastyna+flutykazon istotnie statystycznie: - redukuje nasilenie objawów nosowych w TNSS; - redukuje nasilenia objawów ocznych w skali TOSS; - poprawia jakość życia; względem azelastyny w monoterapii
Berger i wsp. 2014 [45]	Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, w populacji pacjentów z przewlekłym alergicznym lub niealergicznym nieżytem nosa	Azelastyna+flutykazon vs flutykazon w monoterapii Czas trwania leczenia: 1 rok	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była niska zarówno w przypadku stosowania azelastyny+flutykazonu (9,4%), jak i flutykazonu w monoterapii (11,1%), bez dowodów na późne występowanie zdarzeń niepożądanych. Badania nosa nie wykazały żadnych dowodów na owrzodzenia błony śluzowej nosa ani perforacje przegrody w przypadku azelastyny+flutykazonu, a ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych zmniejszyła się w miarę postępu badania. Nie było żadnych nietypowych lub nieoczekiwanych wyników badania oczu ani żadnych klinicznie istotnych wyników badań laboratoryjnych lub klinicznie istotnych różnic między grupami w poziomach kortyzolu w surowicy na czczo rano po 12 miesiącach leczenia.

TNSS - ang. *Total Nose Symptom Score*; TOSS - ang. *Total Ocular Symptom Score*.

W porównaniu z dostępnym w obrocie flutykazonu propionianem w aerozolu do nosa, istotną poprawę objawów (zmniejszenie nasilenia objawów nosowych o 50%) uzyskano istotnie wcześniej (w ciągu 3 i więcej dni) po zastosowaniu aerozolu do nosa zawierającego azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionianu. Lepsze wyniki działania aerozolu do nosa z azelastyny chlorowodorkiem + flutykazonu propionianem w stosunku do aerozolu do nosa z flutykazonu propionianem utrzymywały się przez cały czas trwania prowadzonego przez rok badania u pacjentów z przewlekłym utrzymującym się alergicznym

zapaleniem błony śluzowej nosa i niealergicznym lub naczynioruchowym zapaleniem błony śluzowej nosa [1].

W badaniu w komorze ekspozycyjnej na alergen pyłku ambrozji pierwsze statystycznie istotne zmniejszenie objawów nosowych zaobserwowano w 5. minucie od podania azelastyny chlorowodoru + flutykazonu propionianu w aerozolu do nosa (w porównaniu z placebo). W 15. minucie od podania azelastyny chlorowodoru + flutykazonu propionianu, 60% pacjentów zgłaszało istotną klinicznie ocenę zmniejszenia objawów o co najmniej 30% [1].

Profil bezpieczeństwa

Często, po podaniu produktu Flutixon Nasal® mogą wystąpić zaburzenia smaku, czyli swoiste dla danej substancji uczucie nieprzyjemnego smaku w ustach (często z powodu niewłaściwego stosowania, a mianowicie w wyniku zbyt silnego odchylenia głowy do tyłu podczas podawania produktu) [1].

Duże badania obserwacyjne prowadzone na licznych grupach pacjentów wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. W badaniu przeprowadzonym wśród 3000 chorych, działania niepożądane raportowano u zaledwie 1% pacjentów, głównie w postaci zaburzeń smaku, nudności kichania, dyskomfortu w nosie czy bólu w miejscu podania. Do rzadkości należy ponadto przerwanie stosowania leku z powodu zdarzeń/działań niepożądanych [19].

Istotny jest również fakt, że Flutixon Nasal® jest produktem złożonym, dwuskładnikowym. Stosowanie produktów złożonych w miejsce politerapii tymi samymi substancjami czynnymi, w osobnych produktach jest jedną ze strategii mających na celu poprawienie stopnia przestrzegania zaleceń i wytrwałości w leczeniu poprzez ograniczenie liczby przyjmowanych preparatów w ciągu doby przez pacjentów [2], [19].

W porównaniu z sekwencyjnym podawaniem flutykazonu i azelastyny w osobnych preparatach, zastosowanie produktu złożonego zawierającego obie te substancje pozwala na lepszą depozycję, dyspersję w obrębie jamy nosa a także całkowitą powierzchnię działania, ze względu na mniejszą objętość wymaganą do dawkowania. Pozostawanie większej ilości składników aktywnych w błonie śluzowej nosa może przekładać się na większą redukcję objawów ANN i skuteczność [38], [19]. Co istotne, skuteczność tego połączenia została potwierdzona w licznych badaniach w rzeczywistej praktyce klinicznej [19].

Podsumowując, terapia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji, tj. produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek, będącego lekiem przeciwhistaminowym II generacji i flutykazonu propionian, będącego glikokortykosteroidem, jest wysoce skuteczna w leczeniu objawów alergicznego nieżytu nosa, pozwalając na szybką i długotrwałą redukcję nasilenia objawów. Ponadto,

przyjmowanie produktu złożonego dwuskładnikowego zamiast przyjmowania donosowo dwóch oddzielnych preparatów upraszcza schemat dawkowania, co może przekładać się na poprawę stopnia przestrzegania zaleceń w praktyce klinicznej, a przez to potencjalnie wpłynąć na uzyskanie lepszych efektów leczenia. Z uwagi na wysoką skuteczność kombinacja ta jest zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, jako opcja możliwa do zastosowania od pierwszej linii leczenia umiarkowanego do ciężkiego ANN, lub w sytuacji niezadowolających efektów monoterapii INCS lub lekiem antyhistaminowym. Ponadto wnioskowana interwencja spełnia oczekiwania pacjentów, co do preparatu o szybkim początku działania, łatwości stosowania i dobrym profilu bezpieczeństwa, dobrze poznanym w toku licznych badań [19].

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki produktu leczniczego Flutixon Nasal® znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 9.1).

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – Flutixonu Nasal® (aerozol do nosa, zawiesina), zawierającego azelastyny chlorowodorek+flutykazonu propionian, stosowanego w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające, brano pod uwagę:

- zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej);
- zarejestrowane wskazania;
- populację docelową;
- finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz leków refundowanych) oraz
- opinię analityków oraz Prezesa AOTMiT dotyczącą oceny innych złożonych produktów leczniczych w podobnych lub innych wskazaniach.

Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT z 2016 [65] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [64], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [65], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych.

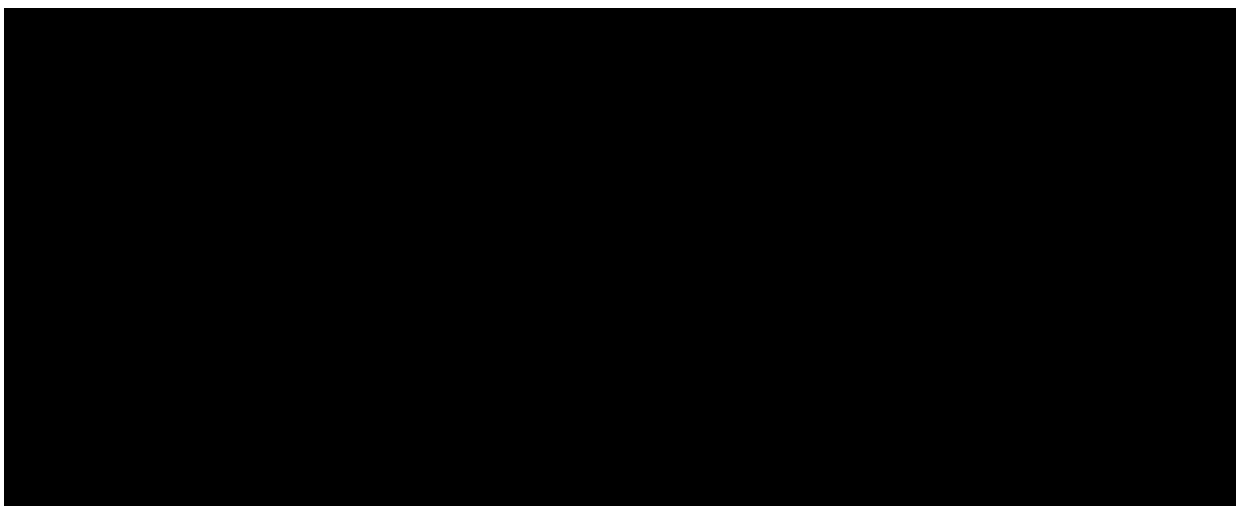
Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2023 roku należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [64]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana *vs* refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [64].

Wnioskowaną interwencję stanowi złożony preparat dwulekowy Flutixon Nasal®, podawany drogą donosową, w którego skład wchodzi azelastyny chlorowodorek, będący lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji oraz flutykazonu propionian, będący kortykosteroidem. Wnioskowana interwencja przeznaczona jest do łagodzenia objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych **donosowo** produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające. Leki antyhistaminowe i donosowe glikokortykosteroidy należą do dwóch podstawowych grup stosowanych w leczeniu ANN. Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej (por. rozdz. 2.7 i 2.8) w powyższej sytuacji niepowodzenia monoterapii INCS lub lekiem przeciwhistaminowym zalecają intensyfikację terapii poprzez stosowanie terapii skojarzonej INCS+lek przeciwhistaminowy (doustny lub donosowy). Zatem najważniejszymi komparatorami dla wnioskowanej interwencji będą kombinacje INCS+lek przeciwhistaminowy w postaci produktów złożonych lub terapii skojarzonej osobnymi produktami. Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, warunkiem zastosowania Flutixon Nasal®, podawanego donosowo, **jest stosowanie uprzednio innych podawanych donosowo produktów, których efekt jest niewystarczający, zatem zasadnym jest uwzględnienie jako komparatorów wyłącznie opcji stosowanych donosowo.**

Podobne podejście odnośnie komparatorów dla złożonych produktów donosowych zastosowała niemiecka agencja G-Ba [109]. Spośród opcji dostępnych w Polsce możliwe do

zastosowania są następujące połączenia **INCS+donosowego leku przeciwhistaminowego** [66], [60]:

- azelastyny (nierefundowanej) + flutykazonu (refundowanego) w postaci osobnych produktów (ponieważ zawiera te same substancje czynne co interwencja wnioskowana, zatem z największym prawdopodobieństwem będzie zastępowany w przypadku jej refundacji); **Takie podejście, polegające na wybraniu na komparator dla produktu złożonego dwuskładnikowego jego składowych stosowanych w analogicznych dawkach, ale w postaci osobnych preparatów zostało uznane za najwłaściwsze postępowanie przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub analityków AOTMiT w analizach weryfikacyjnych dla innych złożonych produktów leczniczych w różnych jednostkach chorobowych [72], [73];**
- nierefundowanego produktu złożonego Ryaltris®, zawierającego olopatadynę+mometazon – analiza danych sprzedażowych z lat 2022-2024 wskazuje, że sprzedaż tego produktu sukcesywnie rośnie [71]; produkt ten jest zarejestrowany w analogicznym wskazaniu jak wnioskowana interwencja tj. u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [68];
- azelastyny (nierefundowanej) + mometazonu (refundowanego) w postaci osobnych produktów;
- azelastyny (nierefundowanej) + budezonidu (nierefundowanego) w postaci osobnych produktów;
- azelastyny (nierefundowanej) + beklometazonu (nierefundowanego) w postaci osobnych produktów.



Na podstawie powyższych danych z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji wykluczono terapię skojarzoną azelastyna+budezonid (donosowo) czy azelastyna+beklometazon (donosowo) z uwagi na brak stosowania w praktyce takich połączeń w Polsce.

Szczegóły dotyczące analizy kopreskrypcji znajdują się w Aneksie, w rozdziale 9.3.

Z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji wykluczono ponadto poniższe opcje, z uwagi na fakt, że są stosowane doraźnie i/lub jedynie w specyficznych sytuacjach klinicznych/dalszych liniach leczenia [2], [3], [5], [38]:

- leki antyhistaminowe doustne – w ramach wnioskowanego wskazania wymagane jest stosowanie uprzednio innych podawanych donosowo produktów; z uwagi na inną drogę podania niż wnioskowana interwencja i fakt, nie będzie ona zastępowała w praktyce preparatów doustnych;
- glikokortykosteroidy doustne – przeznaczone do doraźnego stosowania w szczególnie ciężkich postaciach ANN, jeśli leczenie INCS i lekami przeciwhistaminowymi łącznie było nieskuteczne;
- alfa-mimetyki (leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa) – ponieważ są stosowane doraźnie w celu szybkiego zmniejszenia niedrożności nosa; nie powinny być stosowane dłużej niż 5 dni z uwagi na ryzyko wystąpienia polekowego nieżyty nosa;
- kromony – z uwagi na wątpliwe działanie terapeutyczne, mniejszą skuteczność niż INCS i leki przeciwhistaminowe;
- leki przeciwocholinergiczne donosowe – zmniejszają ilość wydzieliny, ale jest nieskuteczny w leczeniu pozostałych objawów ANN;
- roztwory soli fizjologicznej – z uwagi na działanie wyłącznie wspomagające, polegające na mechanicznym usuwaniu alergenów i zanieczyszczeń oraz wydzieliny z błony śluzowej nosa;
- immunoterapię alergenowo-swoistą - zalecaną jedynie w specyficznych sytuacjach klinicznych: ciężkich postaciach ANN, małej skuteczności innych metod leczenia, braku możliwości unikania alergenu, braku akceptacji przez chorego konieczności stałej farmakoterapii.

Podsumowując, odpowiednim komparatorem do porównania z preparatem Flutixon Nasal® będzie stosowanie:

- **terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu składników aktywnych leku, tj. azelastyny i flutykazonu w politerapii czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych;**
- **produktu złożonego zawierającego olopatadynę+mometazon;**
- **azelastyny + mometazonu, w politerapii czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych.**

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Ocenianymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia objawowego leczenia sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa będą:

- zmiany nasilenia objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*; TNSS);
- zmiany nasilenia objawów pozanosisowych (ang. *Total Nonnasal Symptom Score*; TNNSS);
- zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu (ang. *Total Symptom Score*; TSS);
- zmiany nasilenia objawów ocznych (obejmujących świąd, łzawienie i zaczerwienienie oczu) (ang. *Total Ocular Symptom Score*; TOSS);
- zmiana jakości życia, oceniana za pomocą ogólnych kwestionariuszy lub kwestionariuszy specyficznych dla choroby np. Kwestionariusza jakości życia w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*; RQLQ);
- wpływ terapii na jakość snu i aktywność w ciągu dnia;

Natomiast w zakresie profilu bezpieczeństwa uwzględniane punkty końcowe obejmują ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych zdarzeń i/lub działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych;
- wycofania z badania/zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowymi poszukiwanymi punktami końcowymi będą parametry z zakresu równoważności farmaceutycznej. Zgodnie z wytycznymi do badań biorównoważności *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) [74] oraz *Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products* (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr) [75] dla postaci produktu donosowego nie jest konieczne przeprowadzenie badań biorównoważności i możliwe jest wykazanie równoważności farmaceutycznej.

Ponadto biorąc pod uwagę, że wnioskowana interwencja to produkt złożony, dwuskładnikowy, a jeden z komparatorów stanowi politerapia tj. stosowanie obu jego składników w postaci osobnych produktów, to dodatkowo poszukiwanymi punktami końcowymi będzie ocena biorównoważności, a także ocena stopnia przestrzegania zaleceń przez pacjentów tj. *compliance, adherence i persistence* [69], [70]. Podobne podejście zastosowano w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla innych leków złożonych w różnych wskazaniach [72], [73].

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

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

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej tj. produktu złożonego, zawierającego w swoim składzie azelastynę i flutykazon oraz komparatorów stosowanych w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana (produkt złożony: azelastyna+flutykazon) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (październik 2025).

Substancja (nazwa handlowa)*	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Analizowana interwencja (lek złożony: azelastyna+flutykazon)	Brak opinii [76]	Brak opinii [76]	Brak opinii [76]
Komparator (lek złożony: olopatadyna+mometazon n)	Brak opinii [76]	Brak opinii [76]	Brak opinii [76]
Komparator (azelastyna w leczeniu skojarzonym z flutykazonem, mometazonem)	Brak opinii dla azelastyny i flutykazonu, mometazonu [76]	Brak opinii dla azelastyny, [76] <u>Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2012 z dnia 27 marca 2012 r. [77]</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych zawierających flutykazon , podawanych donosowo w nieżytach infekcyjnych i alergicznych nosa oraz nieżytach trąbki słuchowej	Brak opinii dla azelastyny i flutykazonu [76] <u>Rekomendacja nr 34/2016 z dnia 14 czerwca 2016 [80]</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Metmin, mometasoni furoas, aerozol do nosa, 50 mikrogramów/dawkę, 1 butelka po 140 dawek we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób

Substancja (nazwa handlowa)*	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		powikłanych wysiękowym zapaleniem ucha. <u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku [78]</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Metmin (furoinian mometazonu), aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę, 1 but. po 140 dawek, kod EAN 5909991141004, we wskazaniach: 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 oraz leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 50%. <u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku [79]</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nasometin (furoinian mometazonu), aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g, kod EAN 5909991031275, 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), jako leku wydawanego pacjentom w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 50%, pod warunkiem obniżenia ceny leku.	dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych; leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych. <u>Rekomendacja nr 8/2016 z dnia 1 lutego 2016 [81]</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nasometin, Mometasonum, aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych, leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat).

*wszystkie w podaniu donosowym.

Jak dotychczas AOTMiT nie oceniała zasadności finansowania produktów złożonych zawierających w swoim składzie azelastynę i flutykazon. Jedyne zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się zastosowania monoterapii INCS w leczeniu alergicznego nieżytu nosa:

- flutykazonu (pozytywna opinia Rady Przejrzystości [77]);
- mometazonu (jedno pozytywne [79] i jedno negatywne stanowisko Rady Przejrzystości [78], dwie negatywne rekomendacje Prezesa AOTMiT [76], [81]).

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (terapia produktem złożonym zawierającego w swoim składzie azelastynę i flutykazon oraz komparatorów stosowanych w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego).

Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (październik 2025).

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna) (podawana donosowo)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Analizowana interwencja (lek złożony: azelastyna+flutykazon)	Brak rekomendacji [82]	-
	Komparator (lek złożony: olopatadyna+mometazon)	Brak rekomendacji [82]	-
	Azelastyna + flutykazon (w osobnych produktach) lub azelastyna + mometazon (w osobnych produktach)	Brak rekomendacji dla donosowych: azelastyny, flutykazonu i mometazonu [82]	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC; dawniej CADTH)	Analizowana interwencja (lek złożony: azelastyna+flutykazon)	Rekomendacja negatywna [83] Kanadyjska Komisja Ekspertów ds. Leków (CDEC) zaleca, aby chlorowodorek azelastyny/propionian flutykazonu (produkt leczniczy Dymista®) nie znajdował się na liście leków do leczenia objawowego umiarkowanego do ciężkiego sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i towarzyszących objawów ocných u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których monoterapia lekami przeciwhistaminowymi lub donosowymi kortykosteroidami nie jest uznawana za wystarczającą.	Czerwiec 2015
	Komparator (lek złożony: olopatadyna+mometazon)	Rekomendacja negatywna [84] Kanadyjska Agencja Leków zaleca, aby lek Ryaltris (olopatadyna+mometazon) nie był refundowany w ramach publicznych planów lekowych w leczeniu objawowym umiarkowanego do ciężkiego sezonowego alergicznego nieżyty nosa i towarzyszących mu objawów ocných u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych.	Kwiecień 2025
	Azelastyna + flutykazon (w osobnych produktach) lub azelastyna + mometazon (w osobnych produktach)	Brak rekomendacji dla donosowych: azelastyny, flutykazonu i mometazonu [85]	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Analizowana interwencja (lek złożony: azelastyna+flutykazon)	Brak rekomendacji [86]	-
	Komparator (lek złożony: olopatadyna+mometazon)	Brak rekomendacji [86]	-

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna) (podawana donosowo)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Azelastyna + flutykazon (w osobnych produktach) lub azelastyna + mometazon (w osobnych produktach)	Brak rekomendacji dla donosowych: azelastyny, flutykazonu i mometazonu [86]	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Analizowana interwencja (lek złożony: azelastyna+flutykazon)	Pozytywna rekomendacja [87] Azelastyny chlorowodorek plus flutykazonu propionian spray do nosa (Dymista®) jest dopuszczony do stosowania w ramach NHS Scotland w celu złagodzenia objawów umiarkowanego do ciężkiego sezonowego i całorocznego alergicznego nieżyty nosa, jeśli monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym lub glikokortykosteroidem nie jest uznawana za wystarczającą. Dla pacjentów, u których połączenie azelastyny chlorowodoru i propionianu flutykazonu w postaci sprayu do nosa jest odpowiednim wyborem terapii, Dymista® dostarcza dwa składniki w jednym sprayu do nosa.	Wrzesień 2014
	Komparator (lek złożony: olopatadyna+mometazon)	Pozytywna rekomendacja [88] Chlorowodorek olopatadyny / monohydrat furoinianu mometazonu (Ryaltris®) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w NHS Scotland u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów nosowych związanych z alergicznym nieżytem nosa. Ograniczenie SMC: do stosowania, gdy monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym lub glikokortykosteroidem nie jest uznawana za wystarczającą. chlorowodorek olopatadyny / monohydrat furoinianu mometazonu (Ryaltris®) oferuje dodatkowy wybór leczenia lekiem przeciwhistaminowym i glikokortykosteroidem w pojedynczym sprayu donosowym.	Listopad 2021
	Azelastyna + flutykazon (w osobnych produktach) lub azelastyna + mometazon (w osobnych produktach)	Brak rekomendacji dla donosowych: azelastyny, mometazonu [90] Pozytywna rekomendacja [89] Furoinian flutykazonu (Avamys®) jest dopuszczony do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych, młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) i dzieci (w wieku od 6 do 11 lat)	Marzec 2009
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Analizowana interwencja (lek złożony: azelastyna+flutykazon)	Brak rekomendacji [92] Chlorowodorek azelastyny/propionian flutykazonu (Dymista®) we wskazaniu obejmującym łagodzenie objawów umiarkowanego do ciężkiego sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jeśli monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym lub glikokortykosteroidem okaże się niewystarczająca, nie spełnia kryteriów oceny AWMSG.	Kwiecień 2013
	Komparator (lek złożony: olopatadyna+mometazon)	Brak rekomendacji [91]	-

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna) (podawana donosowo)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Azelastyna + flutykazon (w osobnych produktach) lub azelastyna + mometazon (w osobnych produktach)	Brak rekomendacji dla donosowych: azelastyny, flutykazonu [91] Produkt leczniczy Avamys (furoinian flutykazonu) stosowany w leczeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych, młodzieży (od 12 lat) i dzieci (od 6 do 11 lat) nie spełnia kryteriów oceny AWMSG [93]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Analizowana interwencja (lek złożony: azelastyna+flutykazon)	Pozytywna rekomendacja [94] Komisja wydaje pozytywną opinię w sprawie umieszczenia chlorowodoru azelastyny/propionianu flutykazonu (Dymista®) oraz innych produktów z tym samym składem [95] na liście leków, których koszty są refundowane beneficjentom zabezpieczenia społecznego, oraz na liście specjalności zatwierdzonych do stosowania we wskazaniu „leczenie objawowe umiarkowanego do ciężkiego sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, gdy monoterapia lekiem przeciwhistaminowym lub donosowym glikokortykosteroidem jest niewystarczająca”.	Luty 2014 oraz 2024 rok
	Komparator (lek złożony: olopatadyna+mometazon)	Pozytywna opinia w sprawie refundacji chlorowodoru olopatadyny / furoinianu mometazonu (Ryaltris®) u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów nosowych alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jako leczenie drugiej linii, gdy monoterapia lekiem przeciwhistaminowym lub donosowym kortykosteroidem okaże się niewystarczająca [96]. Opinia negatywna w innych sytuacjach klinicznych: u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których monoterapia lekiem przeciwhistaminowym (doustnym lub donosowym) lub kortykosteroidem donosowym jest uznawana za wystarczającą [96]	Sierpień 2022
	Azelastyna + flutykazon (w osobnych produktach) lub azelastyna + mometazon (w osobnych produktach)	Pozytywna rekomendacja [97] Pozytywna rekomendacja dla produktu donosowego ALLERGODIL (chlorowodorek azelastyny) w leczeniu objawowym sezonowego i całorocznego nieżyty nosa o podłożu alergicznym. Podobnie, pozytywne rekomendacje wydano dla produktu leczniczego CHLORHYDRATE D'AZEASTINE MYLAN MEDICAL [98]. Agencja wydała ponadto pozytywne opinie dla produktów donosowych zawierających furoinian flutykazonu w leczeniu objawowym alergicznego nieżyty nosa [99], [100]. Pozytywna rekomendacja odnosząca się do refundacji mometazonu (Nasonex®) w leczeniu nieżyty nosa, sezonowego lub całorocznego, u dorosłych i dzieci powyżej 3 roku życia [101]	2006-2025
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	Analizowana interwencja (lek złożony: azelastyna+flutykazon)	Brak oddzielnej rekomendacji [103]	-

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna) (podawana donosowo)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Komparator (lek złożony: olopatadyna+mometazon)	Brak dodatkowych korzyści ze stosowania terapii skojarzonej olopatadyną/mometazonem względem innych kombinacji sterydu i leku antyhistaminowego [103] Wymieniono produkty lecznicze z nowymi substancjami czynnymi, które ze względu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu mogą być stosowane w terapii skojarzonej z olopatadyną/mometazonem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów nosowych w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.	Czerwiec 2024
	Azelastyna + flutykazon (w osobnych produktach) lub azelastyna + mometazon (w osobnych produktach)	Brak rekomendacji dla donosowej azelastyny [105] W ramach ubezpieczenia zdrowotnego od 2005 roku znajdują się preparaty donosowe zawierające flutykazon jak również mometazon [104]	Od 2005
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Analizowana interwencja (lek złożony: azelastyna+flutykazon)	Szybka ocena zakończona, ale brak informacji o tym czy była ona pozytywna czy negatywna – nie jest zalecane przygotowanie pełnego HTA [107] Ocena dotyczyła chlorowodoru azelastyny i propionianu flutykazonu (aerazol do nosa) Dymista® przeznaczonego do objawowego leczenia umiarkowanego do ciężkiego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym lub glikokortykosteroidem nie jest uznawana za wystarczającą.	Luty 2013
	Komparator (lek złożony: olopatadyna+mometazon)	Negatywna rekomendacja [106] Po szybkiej ocenie Agencja nie rekomenduje przeprowadzenia pełnego HTA. NCPE zaleca, aby chlorowodorek olopatadyny / monohydrat furoinianu mometazonu (Ryaltris®) nie był brany pod uwagę w ramach refundacji po podanej cenie, w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów nosowych związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.	Grudzień 2021
	Azelastyna + flutykazon (w osobnych produktach) lub azelastyna + mometazon (w osobnych produktach)	Brak rekomendacji dla donosowych: azelastyny, flutykazonu, mometazonu [108]	-

Następujące światowe agencje HTA wydały pozytywne rekomendacje odnośnie finansowanie produktu złożonego zawierającego azelastynę i flutykazon w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których monoterapia lekami przeciwhistaminowymi lub donosowymi kortykosteroidami nie jest uznawana za wystarczającą: szkocka SMC [87], francuska HAS [94], natomiast kanadyjska agencja CADTH odniosła się negatywnie do finansowania produktu złożonego z chlorowodoru azelastyny/propionianu flutykazonu [83].

Australijska agencja PBAC [82], brytyjska NICE [86], niemiecka G-BA [103] nie oceniały zasadności finansowania wnioskowanej interwencji w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, a walijska agencja AWMSG [92] oceniła, że chlorowodorek azelastyny/propionian flutykazonu we wskazaniu obejmującym łagodzenie objawów umiarkowanego do ciężkiego sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jeśli monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym lub glikokortykosteroidem okaże się niewystarczająca, nie spełnia kryteriów oceny AWMSG. Z kolei irlandzka agencja NCPE zakończyła szybką ocenę, ale nie podała informacji o tym czy była ona pozytywna czy negatywna – nie jest natomiast zalecane przygotowanie pełnego HTA [107].

Należy zaznaczyć, że od czasu przeprowadzenia powyższych ocen, prowadzonych w latach 2013-2015, ukazały się badania i wytyczne praktyki klinicznej wzmacniające uzasadnienie dla zastosowania w praktyce klinicznej połączenia azelastyny+ flutykazonu w leczeniu ANN (por. rozdz. 2.8).

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Flutixon Nasal®.
- [2] Mazurek-Durlak Z, Mazurek H. Aerozol do nosa z mometazonem i olopatadyną – nowy preparat łączący glikokortykosteroid i lek przeciwhistaminowy do leczenia alergicznego nieżytu nosa. *Pediatrica po Dyplomie*, 2021; 06. https://podyplomie.pl/pediatrica/37031,aerazol-do-nosa-z-mometazonem-i-olopatadyna-nowy-preparat-laczacy-glikokortykosteroid-i-lek?srsId=AfmBOorxLz5q1H_4Q7GxPcAKFyo6VDQlQrfotIM5IpQBYT9J2UTaOSuQ
- [3] AWA dla produktu leczniczego Metmin https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/098/AWA/098_AW_OT_4350_6_Metmin_AWA_2016.06.04.pdf
- [4] Krzych-Fałta E, Samoliński B. Polskie standardy leczenia alergicznego nieżytu nosa. *LEKARZ POZ*, 2016; 1: 58-60.
- [5] Koćwin J, Kordialik J, Sarnacka S i wsp. LECZENIE ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA: PRZEGLĄD NAJNOWSZYCH WYTYCZNYCH [Allergic rhinitis treatment: overview of the latest guidelines]. *Health Prob Civil*. <https://doi.org/10.5114/hpc.2024.142407>
- [6] Jędrzejek M, Pokorna-Kaławak, Mastalerz-Migas A. Alergiczny i niealergiczny nieżyt nosa. *leK arz POZ*, 2020, 2: 137-141.
- [7] Rapięjko P, Jurkiewicz D, Pietruszewska W i wsp. Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats. *Otolaryngol Pol.* (2018);72(2):1-12. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.8057>.
- [8] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J30> (październik 2025)
- [9] Emeryk A, Rapięjko P. Alergiczny nieżyt nosa. Przedruk z książki „Choroby alergiczne w praktyce lekarza rodzinnego”, Termedia, Poznań 2018. *leK arz POZ*, 2019; 2: 165-169.
- [10] Emeryk A, Chról M, Emeryk-Maksymiuk J. Diagnozowanie i leczenie alergicznego nieżytu nosa i astmy w POZ. *Alergoprofil* 2024, 20(2), 8-16.
- [11] https://medycynapracyportal.pl/wp-content/uploads/wydawnictwa/poradnik_alergia_dla_bhp.pdf
- [12] Rutkowski R, Koszyła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa - problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 348–352.
- [13] <https://www.aleric.pl/alergopedia/czynniki-wplywajace-na-rozwoj-alergii/>
- [14] Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. 2012.
- [15] <https://www.vitaimmun.pl/czy-alergia-to-wynik-nadmiernej-higieny/>
- [16] Pawliczak R. Jakość życia w alergicznym nieżycie nosa. Quality of life in allergic rhinitis. *Alergologia polska – Polish Journal of Allergology* 2 (2015); 139 – 144.
- [17] Brzoznowski W. Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżytu nosa. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3(3): 173–180,
- [18] Zawadzka-Krajewska A, Krauze A. Alergiczny nieżyt nosa – rozpoznawanie i leczenie. *Standardy Medyczne/Pediatrica*, 2009; 6; 417-426.
- [19] Arcimowicz M. Alergiczny nieżyt nosa – skuteczne leczenie według najnowszych zaleceń. *Otolaryngol Pol.* (2022);76(6):45-59. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0016.1488>.
- [20] Savouré M, Bousquet J, Jaakkola JK i wsp. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution. *Clin Transl Allergy*. 2022;e12130.
- [21] Liu Y, Liu Z. Epidemiology, Prevention and Clinical Treatment of Allergic Rhinitis: More Understanding, Better Patient Care. *J Clin Med*. 2022;11(20):6062.
- [22] Pinart M, Keller T, Reich A i wsp. Sex-related allergic rhinitis prevalence switch from childhood to adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2017;172:224–235.
- [23] Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A i wsp. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). Epidemiology of allergic diseases in Poland. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2014, 1(1): 10-18.
- [24] Raciborski F, Samoliński B, Krzych-Fałta E i wsp. The nationwide program of allergic disease prevention as an implementation of GARD guidelines in Poland. *J Torac Dis*, 2018; 10(9): 559-5604.

- [25] Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F i wsp. Prevalence of rhinitis in Polish population according to ECAP study. *Otolaryngol. Pol.* 2009, 63(4): 324-330.
- [26] Liebhart J, Dobek R, Małolepszy J i wsp. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland – the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med* 2014, 23, 5, 757–762.
- [27] HTA Consulting. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. METODYKA, BADANIE PILOTAŻOWE I REKOMENDACJE. RAPORT. Warszawa — grudzień 2014. https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_tehnologii_medycznych_01.pdf
- [28] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY i wsp. AAO- Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 152(S1): S1-S43. <https://doi.org/10.1177/0194599814561600>
- [29] Blaiss MS. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc* 2010;31(5):375–380.
- [30] <https://www.czytelniamedyczna.pl/1574,ekonomiczne-aspekty-leczenia-alergicznego-niezytu-blony-sluzowej-nosa.html>
- [31] <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.167.8>
- [32] Świerczyńska-Kępa A. Alergiczny nieżyt nosa (katar sienny i całoroczny alergiczny nieżyt nosa): przyczyny, objawy i leczenie <https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/choroby/57586,alergicznyniezytnosa>
- [33] Willak-Janc E. Alergiczny nieżyt nosa – standardy diagnostyczne i terapeutyczne <https://forumpediatrii.pl/arttykul/alergicznyniezytnosa-standardy-diagnostyczne-i-terapeutyczne>
- [34] Rachel M. Komplikacje wynikające z nieleczenia alergicznego nieżyty nosa. *Alergoprofil* 2016, Vol. 12, Nr 2, 62-66. <https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil/article/view/860/807>
- [35] Nizio-Mąsior J. Alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa; skala problemu, koszty, możliwości leczenia przyczynowego. *Alergia*, 2014, 3: 57-58.
- [36] Harrow B, Hofmeister J, Gever LN i wsp. Can improved treatment of allergic rhinitis improve workplace productivity? the role of intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate (Dymista). *Value Health* 2014; 17: A598.
- [37] Komnos I, Michali M, Asimakopoulos A i wsp. The Effect of Allergic Rhinitis on Quality of Life in Patients Suffering from the Disease: A Case Control Study. 2019; *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 8, 121-131.
- [38] Arcimowicz M, Niemczyk K. Najnowsze trendy w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. *Pol Otorhino Rev.* (2015);4(3):1-11. <https://doi.org/10.5604/20845308.1168363>.
- [39] Przydatność skal TNSS i VAS w ocenie stopnia nasilenia i przebiegu alergicznego nieżyty nosa u dzieci. <https://podyplomie.pl/pediatrica/32875,przydatnosc-skalt4ss-i-vas-w-ocenie-stopnia-nasilenia-i-przebiegu-alergicznego-niezytu-nosa-u?srsltid=AfmBOocSivRy2DmepGT3Zr3WTNB5vKbrlKCEm9NSvvvoxI681F7aK9u>
- [40] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=333>
- [41] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=111>
- [42] Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J i wsp. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:74–81.
- [43] Hampel FC, Ratner PH, Van Bave J i wsp. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):168-73.
- [44] Meltzer EO, LaForce C, Ratner R i wsp. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(4):324-32.
- [45] Berger WE, Shah S, Lieberman P i wsp. Long-term, randomized safety study of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) in subjects with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(2):179-85.
- [46] Ilyina NI, Edin AS, Astafieva NG i wsp. Efficacy of a Novel Intranasal Formulation of Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate, Delivered in a Single Spray, for the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: Results from Russia. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(3):255-263.

- [47] Carr W, Bernstein J, Lieberman P i wsp. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1282-1289.e10.
- [48] Grzegorzewski D, Pawliczak R. Leczenie alergicznego nieżytu nosa – między zaleceniami a praktyką. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2023; 10, 4: 295–30.
- [49] Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A i wsp. Allergic rhinitis and its impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149(6): 2180. *Allergy Clin Immunol* 2020;145:70-80 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>
- [50] Klimek L, Bachert C, Pfaar O i wsp. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol Select.* 2019 Dec 30;3(1):22–50.
- [51] Samoliński B, Krzych-Falta E, Piekarska B i wsp. ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – Polska. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 4: 111–126.
- [52] Yang SY, Lee IH, Kim M i wsp. KAAACI Allergic Rhinitis Guidelines: Part 1. Update in Pharmacotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023 Jan;15(1):19-31.
- [53] Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019; 15: 61.
- [54] Wise SK, Damask C, Roland LT i wsp. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023; 13: 293-859. <https://doi.org/10.1002/alr.23090>
- [55] ASCIA - Allergic Rhinitis Clinical Update 2024 https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ar/ASCIA_HP_Clinical_Update_Allergic_Rhinitis_2024.pdf
- [56] Practice Guidelines. Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: A Guideline from the AAAAI/ACAAI Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):489-511.e41. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0601/p756.pdf>
- [57] Dykewicz MS, Wallace MD, Amrol DJ i wsp. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2020, 146(4): 721-767.
- [58] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K i wsp. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergology International* 2020, 69(3):331-345.
- [59] EUFOREA <https://www.euforea.eu/news/euforea-treatment-algorithm-allergic-rhinitis/>
- [60] Rejestr Produktów Leczniczych <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- [61] Berger W, Frank H, Jonathan B i wsp. Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006, 97(3): 375-381.
- [62] Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW i wsp. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 126 (3) (2010), pp. 666-668.
- [63] Manjit Singh PK, Krishnan EK, Lazim NM i wsp. Medication Adherence to Intranasal Corticosteroids in Allergic Rhinitis Patients with Comorbid Medical Conditions. *Pharmaceutics.* 2022 Nov 15;14(11):2459.
- [64] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (październik 2025).
- [65] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (październik 2025).

- [66] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (październik 2025)
- [67] <https://przemyslfarmaceutyczny.pl/arttykul/lek-zlozony-uklon-w-strone-pacjenta/>
- [68] ChPL Ryaltris® (mometazonu furoinian+ olopatadyny chlorowodorek)
- [69] <https://biotechnologia.pl/farmacja/skutecnosc-leczenia-a-przestrzeganie-zalecen-lekarskich,15859>
- [70] Kubica A, Grześk G, Sinkiewicz W i wsp. Compliance, concordance, adherence w przewlekłej terapii. Folia Cardiologica Excerpta. 2010, 5 (2), 54–57.
- [71] [REDACTED]
- [72] AWA dla produktu Sobycombi
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/013/AWA/013_AWA_OT_4350_6_%20Sobycombi_2015.03.30.pdf
- [73] AOTMiT. AWA. OT.4350.16.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/105/AWA/105_AWA_OT.4350.16.2017_Candezek_18.10.2017.pdf (październik 2025)
- [74] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- [75] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-and-nasal-products_en.pdf
- [76] <https://bipold.aotm.gov.pl/> (październik 2025)
- [77] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/019/ORP/U_8_50_RP_20120327_opinia_38.pdf
- [78] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/098/SRP/U_19_211_20160613_stanowisko_51_Metmin_w_ref.pdf
- [79] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/161/SRP/U_4_51_160201_stanowisko_13_Nasometin_w_ref.pdf
- [80] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/098/REK/RP_34_2016_Metmin.pdf
- [81] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/161/REK/RP_8_2016_Nasometin.pdf
- [82] PBAC <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (październik 2025)
- [83] https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0408_Dymista_June-19-2015.pdf
- [84] https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0848_Ryaltris_FINAL_Rec.pdf
- [85] <https://www.cda-amc.ca/find-reports>
- [86] NICE <https://www.nice.org.uk/> (październik 2025)
- [87] https://scottishmedicines.org.uk/media/1289/azelastine_hydrochloride__dymista__abbrev_resub_final_sept_2014_for_website.pdf
- [88] https://scottishmedicines.org.uk/media/6536/olopatadine-hydrochloride_mometasone-furoate-monohydrate-ryaltris-abbrev-final-nov-2021-for-website.pdf
- [89] https://scottishmedicines.org.uk/media/1739/fluticasone_furoate_27_5_micrograms_actuation_nasal_spray_avamys__final_march_2009_amended_230309_for_website.pdf
- [90] <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>
- [91] AWMSG <http://www.awmsg.org/> (październik 2025)
- [92] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/azelastine-hydrochloride-fluticasone-propionate-dymista/>
- [93] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/fluticasone-furoate-avamys/>
- [94] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13336_DYMISTA_PIC_INS_Avis2_CT13336.pdf

- [95] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497183/fr/azelastine-chlorhydrate/-fluticasone-propionate-chlorhydrate-d-azelastine/-propionate-de-fluticasone https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984822/fr/dymista-propionate-de-fluticasone/-chlorhydrate-d-azelastine
- [96] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19715_RYALTRIS_INS_PIS_AvisDef_CT19715.pdf
- [97] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2007_allergodil_2006_10_12__17_01_18_332.pdf
- [98] https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19342_CHLORYDRATE_AZELASTINE_PIC_INS_Avisdef_CT19342.pdf
- [99] <https://www.has-sante.fr/>
- [100] https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21153_FLUTICASONE_FUROATE_SUBSTIPHARM_PIS_INS_AvisDef_CT21153.pdf https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983020/fr/avamys-furoate-de-fluticasone https://www.has-sante.fr/jcms/c_2852598/fr/flixonase-fluticasone-propionate-de
- [101] https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983208/fr/nasonex-mometasone-furoate-de-monohydrate
- [102] G-BA <https://www.g-ba.de/> (październik 2025)
- [103] G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6031/2023-06-01_AM-RL-XII_OlopatadinMometason_D-880_BAnz.pdf
- [104] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1212/2010-10-21_AM-RL-IX_Glucocorticoide_BAnz.pdf <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-222/2005-07-19-AMR2-Stufe%202.pdf>
- [105] <https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=azelastine&seite=3>
- [106] NCPE <https://www.ncpe.ie/mometasone-furoate-plus-olopatadine-ryaltris-hta-id-21051/>
- [107] <https://www.ncpe.ie/azelastine-hydrochloride-and-fluticasone-propionate-nasal-spray-dymista/>
- [108] <https://www.ncpe.ie/>
- [109] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6031/2023-06-01_AM-RL-XII_OlopatadinMometason_D-880_BAnz.pdf
- [110] ChPL Momester.
- [111] CHPL Fanipos.
- [112] ChPL Acatar Allergy.
- [113] Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A i wsp. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020; 145, 1, 70-80.e3, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491931187X?via%3Dihub>

8. SPIS TABEL I FIGUR

SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja alergicznego nieżyty nosa wg Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 [8].	15
Tabela 2. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na alergiczny nieżyt nosa [12], [13].	16
Tabela 3. Badania stosowane w diagnostyce alergicznego nieżyty nosa [5], [14], [17], [18].	19
Tabela 4. Powiązanie wyników w wizualnej skali analogowej (VAS) z podziałem alergicznego nieżyty nosa wg ARIA [10].	19
Tabela 5. Różnicowanie wirusowego nieżyty nosa (przeziębienia) z alergicznym nieżytem nosa [9], [10].	20
Tabela 6. Częstość występowania okresowego i przewlekłego ANN (n = 4783) oraz sezonowego i całorocznego ANN (n = 2597) diagnozowanego przez alergologów w poszczególnych grupach wiekowych [25].	23
Tabela 7. Dane z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem J30 i podkodami, w latach 2012-2015 [3].	23
Tabela 8. Charakterystyka grup leków stosowanych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa [2], [3], [5], [38].	28
Tabela 9. Kluczowe informacje o metodyce i wynikach badań randomizowanych dotyczących zastosowania azelastyny+flutykazonu stosowanych donosowo, w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.	38
Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana (produkt złożony: azelastyna+flutykazon) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (październik 2025).	46
Tabela 11. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (październik 2025).	48
Tabela 12. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej od 2015 roku, dotyczących farmakologicznego leczenia alergicznego nieżyty nosa.	60
Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Flutixon Nasal® (137 mikrogramów azelastyny chlorowodorek + 50 mikrogramów flutykazonu propionianu)/dawkę donosową, aerozol do nosa, zawiesina).	72
Tabela 14. Charakterystyka komparatora: złożonego produktu leczniczego Ryaltis® (mometazonu furoinian+ olopatadyny chlorowodorek) oraz produktu leczniczego Momester (mometazon).	75
Tabela 15. Charakterystyka komparatora: złożonego produktu leczniczego Fanipos® (flutykazonu propionian) oraz produktu leczniczego Acatar Allergy® (azelastyny chlorowodorek).	79
Tabela 16. Dane dotyczące sprzedaży produktów złożonych donosowych w Polsce, zawierających donosowy kortykosteroid i donosowy lek antyhistaminowy [71].	81

SPIS FIGUR

Figura 1. Chorobowość alergicznego nieżyty nosa w różnych regionach świata. Dane dla kontynentów przedstawiono następująco: mediana (minimalna zgłoszona–maksymalna zgłoszona), n = liczba zgłoszonych częstości występowania. Kraje oznaczone kolorem to te, dla których dostępne są dane. Najciemniejsze kraje to te, dla których mediana chorobowości jest najwyższa [20].	21
Figura 2. Schemat leczenia alergicznego nieżyty nosa przedstawiony w publikacji [19] na podstawie algorytmu EUFOREA [59]. ANN – alergiczny nieżyt nosa, dnLP – donosowy lek przeciwhistaminowy; dsGKS – donosowy kortykosteroid; SIT – swoista terapia antygenowa; anty-H1 – lek przeciwhistaminowy H1.	31
Figura 3. A - Algorytm stopniowy u nieleczonych pacjentów przy użyciu wizualnej skali analogowej VAS (młodzież i dorośli). Proponowany algorytm bierze pod uwagę etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS są pokazane w proporcjach. Jeśli objawy oczne utrzymują się po rozpoczęciu leczenia, należy dodać leczenie wewnątrzgałkowe. B, Algorytm stopniowy u leczonych pacjentów przy użyciu VAS (młodzież i dorośli). Proponowany algorytm bierze pod uwagę etapy leczenia i preferencje pacjenta. Jeśli objawy oczne utrzymują się, należy dodać leczenie wewnątrzgałkowe.	61
Figura 4. Algorytm stopniowy u leczonych pacjentów (młodzieży powyżej 12 lat i dorosłych) oparty na wizualnych skalach analogowych (VAS). Proponowany algorytm bierze pod uwagę preferencje pacjenta: Jeśli objawy oczne utrzymują się po rozpoczęciu leczenia, należy dodać miejscową terapię spojówkową. Ze względu na cechy niemieckiego systemu opieki zdrowotnej	

bezpośredniego dostępu specjalistycznego, cały łańcuch leczenia od wywiadu do unikania alergenów, terapii farmakologicznej, wskazania i wdrożenia immunoterapii antyalergenowej (AIT) może być również przeprowadzony przez alergologicznie kompetentnego specjalistę lub lekarza z dodatkowym przeszkoleniem w alergologii, co umożliwia wczesną immunoterapię alergenową.	62
Figura 5. Algorytm typu step-up u pacjentów leczonych, z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe). Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dośpojętkowe.	63
Figura 6. Opcje leczenia ANN w zależności od typu i stopnia nasilenia.	68
Figura 7. Algorytm leczenia ANN.	70
Figura 8. Schemat leczenia alergicznego nieżytu nosa przedstawiony na podstawie algorytmu EUFOREA [59] (polskie tłumaczenie [19]).	71

9. ANEKS

9.1. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Tabela 12. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej od 2015 roku, dotyczących farmakologicznego leczenia alergicznego nieżytu nosa (stan na październik 2025).

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego
ARIA 2019/2020 [49], [113]	Zgodnie z zaleceniami ARIA-GRADE, podejście terapeutyczne sugeruje się stosować zgodnie z algorytmem MASK, który opiera się na wizualnej skali analogowej (VAS). Algorytm ten wykorzystuje strategię eskalacji leczenia i zmniejszania leczenia w zależności od nasilenia objawów. Algorytm ARIA dotyczący ANN opracowano na podstawie badań randomizowanych, dowodów z badań obserwacyjnych, rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badań w komorach alergenowych. A Assessment of control in untreated symptomatic patient <pre> graph TD Start([VAS < 5]) --> Init1[Initiate treatment ANY] Start2([VAS ≥ 5]) --> Init2[Initiate treatment Intermittent rhinitis: ANY Persistent rhinitis: INCS or INCS+AZE] Init1 --> FirstLine[1st Line (Anti H1 or INCS or INCS+AZE)] Init2 --> FirstLine FirstLine --> Reassess1[Re-assess VAS daily up to D3] Reassess1 --> VAS_L1([VAS < 5]) Reassess1 --> VAS_R1([VAS ≥ 5]) VAS_L1 --> Symptomatic1[If symptomatic: continue treatment If no symptoms: consider step down treatment] VAS_R1 --> StepUp[Step up and Re-assess VAS daily up to D7] StepUp --> VAS_L2([VAS < 5]) StepUp --> VAS_R2([VAS ≥ 5]) VAS_L2 --> Symptomatic1 VAS_R2 --> SIT[Consider SIT] </pre> *: consider INCS+AZE if previous treatment ineffective (historical)

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego
	B Assessment of control in treated symptomatic patient Anti H1 – lek antyhistaminowy H1; INCS – donosowe kortykosteroidy; AZE – azelastyna, VAS wizualna skala analogowa. Figura 3. A - Algorytm stopniowy u nieleczonych pacjentów przy użyciu wizualnej skali analogowej VAS (młodzież i dorośli). Proponowany algorytm bierze pod uwagę etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS są pokazane w proporcjach. Jeśli objawy oczne utrzymują się po rozpoczęciu leczenia, należy dodać leczenie wewnątrzgałkowe. B, Algorytm stopniowy u leczonych pacjentów przy użyciu VAS (młodzież i dorośli). Proponowany algorytm bierze pod uwagę etapy leczenia i preferencje pacjenta. Jeśli objawy oczne utrzymują się, należy dodać leczenie wewnątrzgałkowe.
ARIA 2019 (w warunkach niemieckich) [50]	Anti H1 – lek antyhistaminowy H1; INCS – donosowe kortykosteroidy; AZE – azelastyna, VAS wizualna skala analogowa, AIT – immunoterapia alergenowa.

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego
	Figura 4. Algorytm stopniowy u leczonych pacjentów (młodzieży powyżej 12 lat i dorosłych) oparty na wizualnych skalach analogowych (VAS). Proponowany algorytm bierze pod uwagę preferencje pacjenta: Jeśli objawy oczne utrzymują się po rozpoczęciu leczenia, należy dodać miejscową terapię spojówkową. Ze względu na cechy niemieckiego systemu opieki zdrowotnej bezpośredniego dostępu specjalistycznego, cały łańcuch leczenia od wywiadu do unikania alergenów, terapii farmakologicznej, wskazania i wdrożenia immunoterapii antyalergenowej (AIT) może być również przeprowadzony przez alergologicznie kompetentnego specjalistę lub lekarza z dodatkowym przeszkoleniem w alergologii, co umożliwia wczesną immunoterapię alergenową. Zalecenia dotyczące farmakoterapii alergicznego nieżytu nosa: • Doustne lub donosowe leki przeciwhistaminowe H1 są mniej skuteczne w kontrolowaniu wszystkich objawów nieżytu nosa niż donosowe kortykosteroidy (INCS). Są jednak skuteczne u wielu pacjentów z chorobą o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, a wielu z nich preferuje leki doustne. • Porównania doustnych i donosowych leków przeciwhistaminowych H1 różnią się pod względem wyników; nie wyciągnięto żadnych ostatecznych wniosków. • U pacjentów z ciężkim nieżytem nosa INCS są lekami pierwszego wyboru w leczeniu. Początek działania następuje po kilku dniach. • Jednoczesne stosowanie doustnego leku przeciwhistaminowego H1 i INCS nie zapewnia większej skuteczności niż stosowanie samych INCS, chociaż jest to powszechna praktyka na całym świecie. • AzeFlu, stała kombinacja (produkt złożony) donosowego propionianu flutykazonu i azelastyny w sprayu do nosa, jest skuteczniejsza niż monoterapia INCS lub H1-przeciwhistaminowym i jest wskazana dla pacjentów, u których monoterapia INCS jest uważana za niewystarczającą, z ciężkim ANN lub dla pacjentów, którzy chcą szybko złagodzić objawy. W badaniu z komorą ekspozycyjną na pyłki potwierdzono szybkość rozpoczęcia działania kombinacji. • Wszystkie zalecane leki są uważane za bezpieczne w standardowym dawkowaniu. Doustne H1-antyhistaminowe pierwszej generacji działają uspokajająco i należy ich unikać, podobnie jak długotrwałego stosowania donosowych alfa-sympatykomimetyków (w postaci sprayów do nosa zwężających naczynia krwionośne); • depot kortykosteroidy i.m. nie są wskazane w przypadku alergicznego nieżytu nosa. Rekomendacje oparte na GRADE.

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego
ARIA – implementacja w Polsce 2019 [51]	B Figura 5. Algorytm typu step-up u pacjentów leczonych, z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe). Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dośpójwkowe. W dokumencie przytoczono kluczowe wytyczne ARIA oraz Amerykańskie Zalecenia ogólne ARIA: • U chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa (SAR) proponujemy zastosowanie połączenia donosowego glikokortykosteroidu (INCS) z doustnym lekiem przeciwhistaminowym (OAH) lub tylko INCS. Potencjalne korzyści mogą nie uzasadniać ponoszenia dodatkowych nakładów; • U pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa (PAR) zaleca się stosowanie tylko INCS zamiast połączenia INCS z OAH; • U pacjentów z SAR proponujemy zastosowanie połączenia INCS z donosowym lekiem przeciwhistaminowym (INAH) lub tylko INCS, a wybór sposobu leczenia powinien zależeć od preferencji pacjenta. W pierwszej fazie leczenia (pierwsze 2 tygodnie) połączenie INCS z INAH może działać szybciej niż tylko INCS, dlatego może być preferowane przez niektórych pacjentów. Gdy dodatkowy koszt terapii łączonej nie jest wysoki, może okazać się ona korzystniejszym wyborem; • U pacjentów z PAR proponujemy zastosowanie połączenia INCS z INAH lub samego INCS Kluczowe zalecenia zawarte w dokumencie Amerykańskie wytyczne kliniczne: W początkowej fazie leczenia objawów nosowych u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa (SAR) w wieku 12 lat i starszych lekarze: • powinni rutynowo zalecać monoterapię z użyciem donosowego glikokortykosteroidu (INCS) zamiast połączenia INCS z doustnym lekiem przeciwhistaminowym; • powinni zalecać raczej INCS niż lek antyleukotrienny (LTRA) (dotyczy to pacjentów w wieku 15 lat i starszych); • przy objawach umiarkowanych lub ciężkich mogą rekomendować połączenie INCS z donosowym lekiem przeciwhistaminowym (INAH) Wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa: Pacjenci nie postępowali zgodnie z wytycznymi i często stosowali leki bez konsultacji z lekarzem • Poziom przestrzegania planu leczenia był niski;

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego
	- Pacjenci leczyli się sami według potrzeb, w zależności od poziomu kontroli choroby oraz intensyfikowali leczenie, kiedy nie czuli się dobrze; jednak stosowanie dodatkowych leków (bez konsultacji z lekarzem) nie przyczyniało się do poprawy kontroli choroby. Połączenie azelastyny z donosowym glikokortykosteroidem (preparat MPAzeFlu) jest skuteczniejsze niż donosowe glikokortykosteroidy, które są efektywniejsze niż doustne leki przeciwhistaminowe <u>Zalecenia dotyczące farmakoterapii w alergicznym nieżycie nosa (ANN)</u> Doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe H₁ są mniej skuteczne niż donosowe glikokortykosteroidy (INCS) w kontrolowaniu wszystkich objawów nieżyty nosa. Są jednak skuteczne u wielu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby i często pacjenci chętniej wybierają leki doustne niż donosowe. - Porównanie doustnych leków przeciwhistaminowych H₁ z donosowymi daje różne wyniki w poszczególnych wytycznych i nie wypracowano ostatecznych wniosków; - U pacjentów z ciężką postacią nieżyty nosa INCS stanowią terapię pierwszego wyboru, jednak pełną skuteczność osiągają po kilku dniach; - Połączenie doustnego leku przeciwhistaminowego H₁ z INCS nie charakteryzuje się większą skutecznością niż sam INCS, jednak stosowanie tego połączenia jest powszechną praktyką; - MPAzeFlu, będący połączeniem donosowego propionianu flutykazonu (FP) i azelastyny (Aze) w jednym urządzeniu dozującym, jest bardziej skuteczny niż monoterapia, a wskazaniem do zastosowania tego preparatu jest brak skuteczności monoterapii z użyciem INCS u pacjentów z ciężką postacią ANN lub pacjentów, którzy oczekują szybkiego ustąpienia objawów. Czas, po jakim preparat łączony rozpoczyna działanie, został potwierdzony w badaniu w komorze alergenowej; - Wszystkie zalecane leki uważa się za bezpieczne w standardowej dawce. Doustne leki przeciwhistaminowe H₁ pierwszej generacji mają działanie sedatywne i należy ich unikać, podobnie jak zbyt długiego stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne błony śluzowej nosa; - Domięśniowe glikokortykosteroidy typu depot są przeciwwskazane w ANN Rekomendacje oparte na GRADE.
Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology (KAAACI) – wytyczne koreańskie 2023 [52]	Sugerujemy terapię skojarzoną INCS/INAH u pacjentów z ANN, u których nie obserwuje się wystarczających efektów terapeutycznych przy monoterapii INCS (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów) Sugerujemy, aby u pacjentów z ANN wybrać terapię skojarzoną OAH/INCS lub monoterapię INCS, biorąc pod uwagę wartości i preferencje pacjenta, a także korzyści i szkody wynikające z leczenia (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). Sugerujemy leczenie LTRA w celu złagodzenia objawów nieżyty nosa u pacjentów z ANN i astmą (zalecenie warunkowe, niska jakość danych). Leczenie profilaktyczne rozpoczęte 2 tygodnie przed rozpoczęciem rozsiewania pyłków może osłabić objawy AR w szczytowym okresie rozsiewania pyłków (3–4 tygodnie po rozpoczęciu rozsiewania pyłków). W przypadku pacjentów z AR wywołanym pyłkami sugerujemy leczenie profilaktyczne, a także korzyści i szkody wynikające z leczenia (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów)
Canadian Society of Allergy Clinical Immunology (CSACI) 2019 – wytyczne kandyjskie [53]	W wytycznych skupiono się na lekach przeciwhistaminowych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i pokrzywki - Leki antyhistaminowe pierwszej generacji są związane ze znacznymi i czasami poważnymi działaniami niepożądanymi, w tym śmiertelnymi, i nie powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w chorobach alergicznych. - Pomimo ostrzeżeń na opakowaniach, poziom upośledzenia ośrodkowego układu nerwowego spowodowany przez leki antyhistaminowe pierwszej generacji nie jest w pełni doceniany zarówno przez pracowników służby zdrowia, jak i opinię publiczną, co doprowadziło do możliwych do uniknięcia śmiertelnych obrażeń. - Udowodniono, że leki antyhistaminowe nowej generacji są znacznie bezpieczniejsze niż leki antyhistaminowe pierwszej generacji, mają szybszy początek działania i mają lepszą moc, selektywność i skuteczność.

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego
	• Pomimo powszechnej dostępności leki antyhistaminowe nowej generacji, starsze leki antyhistaminowe są nadal nadmiernie wykorzystywane. • Aby zachęcić do zaprzestania rutynowego stosowania starszych leki antyhistaminowe, w tym difenhydraminy (Benadryl®), ta klasa leków powinna być ostatecznie rozważana pod kątem dostępności wyłącznie bez recepty. • Konieczne jest podjęcie dalszych działań w celu rozpowszechnienia tych informacji wśród dostawców usług opieki zdrowotnej i pacjentów, co pomoże w zmianie praktyki oraz poprawie zdrowia i bezpieczeństwa pacjentów.
International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis (ICAR-Allergic Rhinitis) 2023 – wytyczne międzynarodowe [54]	W opracowaniu ICAR-Allergic Rhinitis 2023 zastosowano sprawdzoną metodologię przeglądu opartego na dowodach z rekomendacjami (EBRR) w celu indywidualnej oceny każdego z analizowanych aspektów związanych z alergicznym nieżytem nosa. Dla każdego z analizowanych aspektów, tj. czynników ryzyka, jakości życia, diagnostyki czy leczenia oceniono zagregowany stopień dowodów naukowych, korzyści i wady stosowania, koszty, bilans korzyści i szkód, ocenę wartości (ang. Value judgments) oraz poziom zasad i zalecane interwencje. Z uwagi na obszerność poruszanych w wytycznych tematów, skupiono się na farmakologicznym leczeniu alergicznego nieżyty nosa. Doustne leki przeciwhistaminowe H1 – doustne leki przeciwhistaminowe H1 nowej generacji są silnie zalecane w leczeniu ANN (zagregowany poziom dowodów: A, silna rekomendacja). Doustne leki przeciwhistaminowe H2 – niewystarczające dane (zagregowany poziom dowodów: B, brak rekomendacji). Donosowe leki antyhistaminowe – donosowe leki antyhistaminowe powinny być stosowane w I lub II linii leczenia ANN (zagregowany poziom dowodów: A, rekomendacja). Doustne kortykosteroidy – silna rekomendacja przeciwko stosowaniu doustnych sterydów w rutynowym leczeniu ANN (zagregowany poziom dowodów: B, silna rekomendacja przeciwko stosowaniu). Kortykosteroidy w postaci iniekcji – ogólnoustrojowe lub domażłwionwe iniekcje kortykosteroidów nie są rekomendowane w rutynowym leczeniu ANN (zagregowany poziom dowodów: B, rekomendacja przeciwko stosowaniu). Donosowe kortykosteroidy w postaci sprayu – powinny być stosowane w I linii leczenia ANN (zagregowany poziom dowodów: A, silna rekomendacja). Donosowe kortykosteroidy aplikowane nieklasycznej postaci – brak dowodów dotyczących nietradycyjnej aplikacji donosowej kortykosteroidów (zagregowany poziom dowodów: B, rekomendacja przeciwko stosowaniu). Doustne środki obkurczające – niezarekomendowane do rutynowego leczenia ANN. Krótkotrwałe stosowanie leków przeciwhistaminowych H1 i doustnych leków obkurczających można rozważyć do stosowania (zagregowany poziom dowodów: A, silna rekomendacja przeciwko stosowaniu). Miejskowe donosowe stosowanie leków obkurczających – zalecane jedynie, jako opcja (zagregowany poziom dowodów: B, rekomendacja opcjonalna). Antagoniści receptorów leukotrienowych – LTRA nie powinny być stosowane w monoterapii w rutynowym leczeniu ANN (zagregowany poziom dowodów: A, rekomendacja przeciwko stosowaniu). Kromony – mogą być rozważone jako druga linia leczenia ANN (zagregowany poziom dowodów: A, rekomendacja w II linii leczenia).

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego
	Donosowe leki antycholinergiczne – można rozważyć stosowanie wraz donosowymi kortykosteroidami w całorocznym ANN z utrzymującym się przewlekłym nieżytem nosa (zagregowany poziom dowodów: A, rekomendacja opcjonalna). Leki biologiczne – opcja w oparciu o opublikowane dane, jednakże omalizumab nie jest zarejestrowany przez FDA w monoterapii do leczenia ANN (zagregowany poziom dowodów: A, rekomendacja opcjonalna) Roztwór soli donosowy – silnie rekomendowany, jako część leczenia ANN (zagregowany poziom dowodów: A, silna rekomendacja). Probiotyki – do rozważenia stosowanie adjuwantowe w leczeniu ANN (zagregowany poziom dowodów: A, rekomendacja opcjonalna). Kombinacja doustnych leków antyhistaminowych i doustnych leków obkurczających opcja w przypadku ostrych zaostrzeń z pierwotnymi objawami zatkania nosa (zagregowany poziom dowodów: A, rekomendacja opcjonalna). Kombinacja doustnych leków antyhistaminowych i donosowych kortykosteroidów – zróżnicowane dane (zagregowany poziom dowodów: A, rekomendacja opcjonalna). Kombinacja doustnych leków antyhistaminowych i LTRA – rekomendacja przeciwko stosowaniu w leczeniu I linii (zagregowany poziom dowodów: A, rekomendacja przeciwko stosowaniu). Kombinacja doustnych leków antyhistaminowych i doustnych kortykosteroidów – silna rekomendacja terapii skojarzonej w przypadku, gdy monoterapia nie pozwala na kontrolowanie objawów ANN (zagregowany poziom dowodów: A, silna rekomendacja). Kombinacja doustnych kortykosteroidów i LTRA - opcja w przypadku współistnienia astmy i ryzyka zaburzeń mentalnych (zagregowany poziom dowodów: B, rekomendacja opcjonalna). Kombinacja doustnych kortykosteroidów i donosowych leków obkurczających - opcja w terapii krótkoterminowej (zagregowany poziom dowodów: B, rekomendacja opcjonalna). Kombinacja doustnych kortykosteroidów i donosowego ipratropium - ograniczone dane na poparcie zalecenia (zagregowany poziom dowodów: -, rekomendacja opcjonalna). Akupunktura – opcjonalnie, miód oraz terapie ziołowe – brak rekomendacji.
American Academy of Otolaryngology (AAO) 2015 – Stany Zjednoczone [28]	Według wytycznych: • 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 – 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.),

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego
	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 Miejskowe kortykosteroidy - Lekarze powinni zalecać stosowanie donosowych sterydów pacjentom z kliniczną diagnozą ANN, których objawy wpływają na jakość ich życia (silna rekomendacja) Doustne leki antyhistaminowe - Lekarze powinni zalecać doustne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji/o mniejszym działaniu uspokajającym pacjentom z ANN i skarżącymi się głównie na kichanie i swędzenie (silna rekomendacja) Donosowe leki antyhistaminowe - Lekarze mogą zaproponować donosowe leki przeciwhistaminowe pacjentom z sezonowym, całorocznym lub epizodycznym ANN (opcjonalnie) Doustni antagoniści receptora leukotrienowego - Lekarze nie powinni proponować doustnych antagonistów receptora leukotrienowego jako leczenia podstawowego u pacjentów z ANN (rekomendacja przeciwko). Leczenie skojarzone - Lekarze mogą zaproponować skojarzone leczenie farmakologiczne pacjentom z ANN, u których monoterapia farmakologiczna nie przynosi wystarczających efektów (opcjonalnie). Immunoterapia - Lekarze powinni proponować lub kierować do lekarza, który może zaproponować immunoterapię (podjęzykową lub podskórna) pacjentom z ANN, u których reakcja na objawy podczas leczenia farmakologicznego jest niewystarczająca, z uwzględnieniem lub bez wpływu na środowisko (rekomendacja) Redukcja małżowiny nosowej dolnej - Lekarze mogą zaproponować lub skierować do chirurga, który może zaproponować redukcję małżowin nosowych dolnych u pacjentów z AR z niedrożnością dróg oddechowych nosa i powiększonymi małżowinami nosowymi dolnymi, u których leczenie farmakologiczne okazało się nieskuteczne (opcjonalnie) Akupunktura - Lekarze mogą oferować akupunkturę lub kierować pacjentów z AR, którzy są zainteresowani terapią niefarmakologiczną, do lekarza, który może zaoferować akupunkturę (opcjonalnie) Terapia ziołowa - Brak zaleceń dotyczących stosowania terapii ziołowej u pacjentów z ANN (nierekomendowana)

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego																																
Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) 2024 – wytyczne azjatyckie australijskie [55]	<table><tr><th>Intermittent and mild</th><th>Persistent and mild</th><th>Intermittent and moderate-severe</th><th>Persistent and moderate-severe</th></tr><tr><td colspan="4">Intranasal corticosteroid sprays*</td></tr><tr><td colspan="4">Combination treatments (Intranasal corticosteroid and antihistamine sprays)*</td></tr><tr><td colspan="4">+/- Other therapies (intranasal antihistamines, intranasal chromones, intranasal anticholinergic sprays, leukotriene antagonists)</td></tr><tr><td colspan="4">Oral non-sedating or intranasal antihistamines*</td></tr><tr><td colspan="4">+/- nasal saline irrigation</td></tr><tr><td colspan="4">Allergen avoidance</td></tr><tr><td colspan="2">*Typical first line treatments recommended</td><td colspan="2">Allergen immunotherapy</td></tr></table> Figura 6. Opcje leczenia ANN w zależności od typu i stopnia nasilenia. Opcje leczenia ANN: - I linia: leki antyhistaminowe (nie-sedatywne doustne lub donosowe), donosowe kortykosteroidy w sprayu, kombinacje donosowych kortykosteroidów i leków antyhistaminowych; - Inne możliwe opcje: roztwory soli, donosowe kromoglikany, donosowe leki antycholinergiczne; - Opcje do krótkotrwałego stosowania: leki obkurczające, ogólnoustrojowe kortykosteroidy, terapie skojarzona donosowym lekiem obkurczającym i donosowym lekiem przeciwhistaminowym. Niesedatywne leki antyhistaminowe - Leczenie pierwszego rzutu w przypadku okresowego łagodnego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub stosowane w połączeniu z inną terapią. Donosowe kortykosteroidy - Leczenie pierwszego rzutu w przypadku przewlekłego i/lub umiarkowanego do ciężkiego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i nieskuteczności leczenia samymi lekami przeciwhistaminowymi	Intermittent and mild	Persistent and mild	Intermittent and moderate-severe	Persistent and moderate-severe	Intranasal corticosteroid sprays*				Combination treatments (Intranasal corticosteroid and antihistamine sprays)*				+/- Other therapies (intranasal antihistamines, intranasal chromones, intranasal anticholinergic sprays, leukotriene antagonists)				Oral non-sedating or intranasal antihistamines*				+/- nasal saline irrigation				Allergen avoidance				*Typical first line treatments recommended		Allergen immunotherapy	
Intermittent and mild	Persistent and mild	Intermittent and moderate-severe	Persistent and moderate-severe																														
Intranasal corticosteroid sprays*																																	
Combination treatments (Intranasal corticosteroid and antihistamine sprays)*																																	
+/- Other therapies (intranasal antihistamines, intranasal chromones, intranasal anticholinergic sprays, leukotriene antagonists)																																	
Oral non-sedating or intranasal antihistamines*																																	
+/- nasal saline irrigation																																	
Allergen avoidance																																	
*Typical first line treatments recommended		Allergen immunotherapy																															
American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) and the American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) 2017 – wytyczne amerykańskie [56]	- Pacjenci w wieku 12 lat i starsi powinni być leczeni donosową monoterapią kortykosteroidową zamiast skojarzonej terapii donosowej kortykosteroidowej i doustnej antyhistaminowej w celu leczenia sezonowego alergicznego nieżyty nosa. - Skojarzoną terapię donosową kortykosteroidową i donosową antyhistaminową można rozważyć w przypadku alergicznych objawów nosowych u pacjentów w wieku 12 lat i starszych; - W przypadku pacjentów w wieku 15 lat i starszych preferowany jest donosowy kortykosteroid zamiast antagonisty receptora leukotrienowego																																

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego
American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI), Joint Task Force on Practice Parameters 2020 – amerykańskie/międzynarodowe [57]	Poniżej przedstawiono wytyczne odnoszące się do leczenia ANN: - Odradzamy przepisywanie leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji i opowiadamy się za stosowaniem leków przeciwhistaminowych drugiej generacji w przypadku przepisywania doustnych leków przeciwhistaminowych w leczeniu ANN (siła rekomendacji: silna, poziom dowodów: wysoki); - Sugerujemy, aby lekarz nie wybierał doustnego LTRA montelukastu jako początkowego leczenia AR ze względu na jego zmniejszoną skuteczność w porównaniu z innymi lekami. Ponadto, u niektórych pacjentów przyjmujących montelukast zgłaszano poważne zdarzenia neuropsychiatryczne, które mogą obejmować myśli lub działania samobójcze. Zgodnie z zaleceniami FDA montelukast należy stosować w leczeniu AR wyłącznie u pacjentów, którzy nie są skutecznie leczeni lub nie tolerują innych alternatywnych terapii (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: bardzo niski); - sugerujemy, że w leczeniu bardzo ciężkiego lub nieuleczalnego ANN lekarz może rozważyć krótkotrwałą kurację (5–7 dni) doustnymi kortykosteroidami. (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: bardzo niski); - Sugerujemy, aby w leczeniu bardzo ciężkiego lub nieuleczalnego ANN lekarz nie przepisywał pozajelitowego kortykosteroidu w postaci depot ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych i miejscowych działań niepożądanych kortykosteroidów (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: niski); - Zalecamy, aby lekarze proponowali INAH jako początkową opcję leczenia pacjentów z sezonowym ANN (silna rekomendacja, poziom dowodów: wysoki); - Zalecamy, aby lekarz zaproponował INAH jako pierwszą linię leczenia monoterapii u pacjentów z sezonowym ANN (silna rekomendacja, poziom dowodów: wysoki); - Zalecamy, aby lekarze proponowali donosowe leki antyhistaminowe jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z okresową ANN (rekomendacja warunkowa, brak oceny poziomu dowodów); - W przypadku całorocznego ANN, wybierając monoterapię, zalecamy stosowanie donosowe kortykosteroidy jako leku preferowanego (silna rekomendacja, poziom dowodów: wysoki); - Zalecamy, aby w początkowym leczeniu umiarkowanego/ciężkiego SAR u pacjentów w wieku ≥ 15 lat lekarz stosował donosowe kortykosteroidy zamiast LTRA (silna rekomendacja, poziom dowodów: wysoki); - Sugerujemy, aby donosowe leki obkurczające błonę śluzową nosa stosować krótkotrwale i okresowo w celu okresowej lub epizodycznej terapii zatkanego nosa (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: niski); - Sugerujemy, aby pacjentom z całorocznego ANN, u których głównym objawem nosowym jest nieżyt nosa, zaproponować donosowe podawanie ipratropium (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: niski); - Sugerujemy, aby podawać kromoglikan donosowo jako opcję alternatywną tuż przed narażeniem na alergen w celu złagodzenia objawów ANN wywołanych epizodyczną ekspozycją na alergeny (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: bardzo niski); - Sugerujemy, aby lekarz rozważył połączenie INCS i INAH w początkowym leczeniu umiarkowanych/ciężkich objawów nosowych sezonowego ANN u pacjentów w wieku ≥ 12 lat (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: wysoki); - Sugerujemy, aby lekarz rozważył połączenie INCS i INAH w przypadku umiarkowanego/ciężkiego sezonowego i całorocznego ANN opornego na monoterapię farmakologiczną (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: umiarkowany); - Sugerujemy, aby w przypadku pacjentów przyjmujących INCS, u których występuje uporczywy katar, lekarz rozważył dodanie donosowego ipratropium (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: umiarkowany); - Sugerujemy, aby pacjentom z uporczywym zatkanym nosem, niereagującym na INCS lub kombinację INCS-INAH, zaproponować terapię skojarzoną z dodatkiem donosowego leku obkurczającego błonę śluzową nosa przez okres do 4 tygodni (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: niski); - W przypadku pacjentów z ANN i niedrożnością nosa niekontrolowaną doustnym lekiem przeciwhistaminowym sugerujemy, aby lekarz rozważył dodanie pseudoefedryny, jeśli jest dobrze tolerowana (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: umiarkowany); - Sugerujemy, aby w przypadku sezonowego ANN lekarz nie łączył doustnego LTRA montelukastu z doustnym lekiem przeciwhistaminowym w przypadku objawów, których nie można kontrolować doustnym lekiem przeciwhistaminowym (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: umiarkowany);

Organizacja, data publikacji i kraj	Treść odnosząca się do opcji leczenia farmakologicznego
	- Zalecamy, aby lekarz nie przepisywał, jako leczenia początkowego połączenia doustnego leku przeciwhistaminowego i donosowego sterydu zamiast monoterapii donosowym sterydem u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z objawami sezonowego ANN (silna rekomendacja, poziom dowodów umiarkowany); - Sugerujemy, aby lekarz nie przepisywał wszystkim pacjentom z sezonową ANN całorocznym ANN kombinacji doustnego leku przeciwhistaminowego i INCS zamiast monoterapii donosowym sterydem (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów bardzo niski); - Sugerujemy, aby AIT (tabletki podskórne lub podjęzykowe) było oferowane w ramach wspólnego podejmowania decyzji pacjentom z umiarkowanym/ciężkim ANN, którzy (1) nie są kontrolowani za pomocą unikania alergenów i/lub farmakoterapii lub (2) wybierają immunoterapię jako preferowaną metodę leczenia (np. z powodu chęci uniknięcia działań niepożądanych, kosztów lub długotrwałego stosowania farmakoterapii) i/lub (3) pragną potencjalnych korzyści z immunoterapii w zapobieganiu lub łagodzeniu nasilenia chorób współistniejących, takich jak astma (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów umiarkowany); - Nierekomendowane: akupunktura oraz specyficzne produkty ziołowe.
Okubo i wsp. 2020 - Wytyczne japońskie [58]	Diagnosis of allergic rhinitis (History: prick test or serum specific IgE antibody) Avoidance of antigens Intermittent symptoms Persistent symptoms Mild Moderate/Severe Mild Moderate/Severe - Oral histamine H₁ antagonists - Nasal histamine H₁ antagonists and/or vasoconstrictors/leukotriene receptor antagonists (in random order) - Oral histamine H₁ antagonists - Nasal histamine H₁ antagonists and/or vasoconstrictors/nasal steroids/leukotriene receptor antagonists (in random order) Nasal steroids Reexamined at 2-4 weeks. Improved No effects Gradually reduce the dose and continue administration for 1 month. Reconsider diagnosis. Reconfirm compliance. Suspect infection and others causes. For perennial rhinitis, revisit a hospital at 2-4 weeks. No effects: Gradually increase dose. Improved: Continue the administration for 1 month. Gradually reduce the dose and continue administration for 1 month. Addition or dose increase of nasal steroids For rhinorrhea, add ipratropium. For itching/sneezing, add histamine H₁ antagonists. For blockage, add vasoconstrictors or oral corticosteroids (for a short time). No effects Surgery is recommended. For conjunctivitis, add the following agents: - Oral histamine H₁ antagonists, or intracocular histamine H₁ antagonists, or intraocular disodium cromoglycate (or eye irrigation with physiological saline). Consider specific immunotherapy. Figura 7. Algorytm leczenia ANN. W pierwszej linii leczenia ANN zaleca się donosowe glikokortykosteroidy lub doustne lub donosowe leki antyhistaminowe H₁.

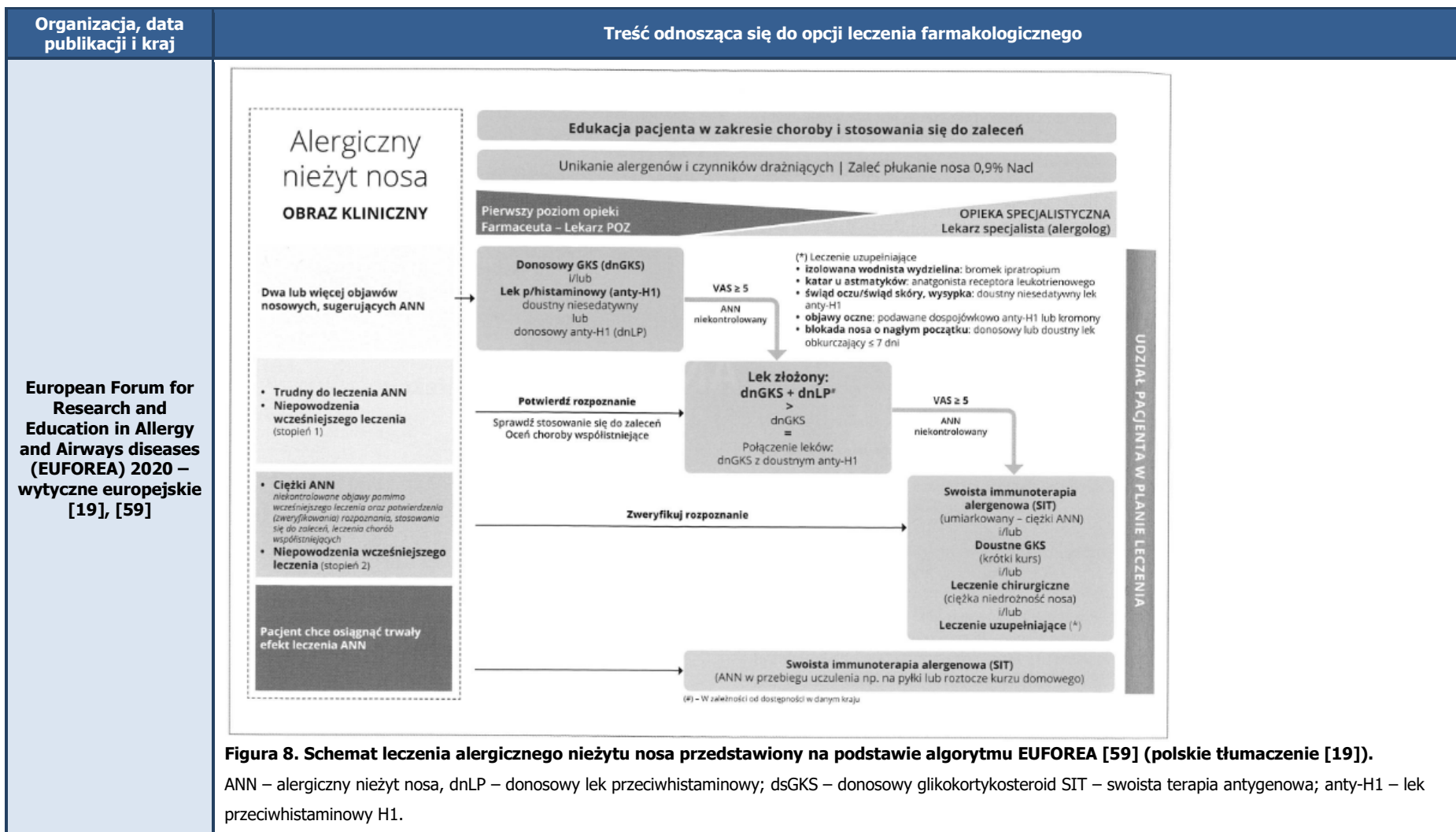


Figura 8. Schemat leczenia alergicznego nieżytu nosa przedstawiony na podstawie algorytmu EUFOREA [59] (polskie tłumaczenie [19]).

ANN – alergiczny nieżyt nosa, dnLP – donosowy lek przeciwhistaminowy; dsGKS – donosowy glikokortykosteroid SIT – swoista terapia antygenowa; anty-H1 – lek przeciwhistaminowy H1.

ANN – alergiczny nieżyt nosa, AIT - immunoterapia alergenowa; INCS – donosowe kortykosteroidy, anty H1 – leki antyhistaminowe H1, OAH – doustne leki antyhistaminowe.

9.2. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Poniżej przedstawiono informacje z ChPL wnioskowanej interwencji – produktu leczniczego Flutixon Nasal [1] oraz komparatorów.

Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Flutixon Nasal® (137 mikrogramów azelastyny chlorowodoru + 50 mikrogramów flutykazonu propionianu)/dawkę donosową, aerozol do nosa, zawiesina).

	Flutixon Nasal® (azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) [1]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki obkurczające naczynia krwionośne i inne preparaty donosowe do stosowania miejscowego, preparaty złożone kortykosteroidy, flutykazon, kod ATC: R01AD58.
Postać farmaceutyczna	Aerozol do nosa, zawiesina. Biała, do białawej jednorodna zawiesina. Każdy gram zawiesiny zawiera 1000 mikrogramów azelastyny chlorowodoru i 365 mikrogramów flutykazonu propionianu. Po jednym naciśnięciu dozownika (0,14 g) uwalnianych jest 137 mikrogramów azelastyny chlorowodoru (= 125 mikrogramów azelastyny) i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Pojedyncze naciśnięcie dozownika (0,14 g) uwalnia 0,014 mg benzalkoniowego chlorku.
Mechanizm działania	FLUTIXON NASAL zawiera azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, które różnią się mechanizmem działania i wykazują działanie synergistyczne w odniesieniu do łagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz zapalenia błony śluzowej nosa z zapaleniem spojówek. Flutykazonu propionian Flutykazonu propionian jest syntetycznym kortykosteroidem trójfluorowanym, cechującym się bardzo dużym powinowactwem do receptora glikokortykoidowego i wykazującym silne działanie przeciwzapalne, tj. 3-5-krotnie silniejsze niż deksametazon w przypadku analizy siły wiązania z ludzkim receptorem glikokortykoidowym i testach ekspresji genów. Azelastyny chlorowodorek Azelastyna, pochodna ftalazynonu, sklasyfikowana jest jako silny, długo działający związek przeciwalergiczny o właściwościach selektywnego antagonisty receptora H1, stabilizujących mastocyty oraz przeciwzapalnych. Dane z badań <i>in vivo</i> (przedklinicznych) i <i>in vitro</i> pokazują, że azelastyna hamuje syntezę lub uwalnianie mediatorów chemicznych związanych z wczesną i późną fazą reakcji alergicznych, np. leukotrienów, histaminy, czynnika aktywującego płytki krwi (PAF) i serotoniny. Zmniejszenie nosowych objawów alergii obserwuje się w ciągu 15 minut po podaniu.
Wskazania do stosowania	Łagodzenie objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające.

	Flutixon Nasal® (azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) [1]
Dawkowanie i sposób podania	Aby leczenie przyniosło największe korzyści, produkt musi być stosowany regularnie. Należy unikać kontaktu z oczami. <u>Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsza)</u> Jedna dawka rozpylona w każdym otworze nosowym dwa razy na dobę (rano i wieczorem). <u>Dzieci w wieku poniżej 12 lat</u> Produkt leczniczy FLUTIXON NASAL nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej. <u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania w tej grupie pacjentów. <u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby</u> Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. <i>Czas trwania leczenia</i> FLUTIXON NASAL może być stosowany długotrwale. Czas trwania leczenia powinien odpowiadać okresowi narażenia na kontakt z alergenami. <i>Sposób podawania</i> FLUTIXON NASAL przeznaczony jest wyłącznie do podawania donosowego. <i>Instrukcja stosowania</i> Przygotowanie aerozolu: Przed użyciem należy delikatnie wstrząsać butelkę przez około 5 sekund, wykonując ruch do góry i w dół, a następnie zdjąć wieczko ochronne. Przed zastosowaniem po raz pierwszy produktu leczniczego FLUTIXON NASAL należy napędnąć pompkę, wciskając ją i puszczaając 6 razy. Jeśli FLUTIXON NASAL nie był stosowany przez dłużej niż 7 dni, należy ponownie napędnąć pompkę, wciskając ją i puszczaając jeden raz. Stosowanie aerozolu: Przed użyciem należy delikatnie wstrząsać butelkę przez około 5 sekund, wykonując ruch do góry i w dół, a następnie zdjąć wieczko ochronne. Po wydmuchaniu nosa, zawieszinę należy rozpylić jeden raz w każdym otworze nosowym, trzymając głowę lekko pochyloną w dół (patrz rysunek). Po zastosowaniu aerozolu, końcówkę dozownika należy wytrzeć i z powrotem umieścić na niej wieczko ochronne.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania u pacjentów przyjmujących flutykazonu propionian i rytonawir znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami, w wyniku których ujawniły się ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów, w tym objawy zespołu Cushinga i zahamowanie czynności nadnerczy. Z tego względu należy unikać stosowania flutykazonu propionianu jednocześnie z rytonawirem, chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przeważają nad ryzykiem związanym z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi kortykosteroidów. Możliwe jest wystąpienie ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów podawanych donosowo, zwłaszcza gdy stosowane są w dużych dawkach przez dłuższy okres. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest znacznie mniejsze niż w przypadku leczenia kortykosteroidami doustnymi. Działania te mogą się różnić u poszczególnych pacjentów i po zastosowaniu różnych produktów kortykosteroidowych. Możliwe działania ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, objawy cushingoidalne, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma, jaskra oraz rzadziej zaburzenia psychiczne i zachowania, w tym nadpobudliwość psychomotoryczna, zaburzenia snu, niepokój, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci).

	Flutixon Nasal® (azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) [1]
	Produkt leczniczy FLUTIXON NASAL podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, dlatego istnieje prawdopodobieństwo zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej po podaniu flutykazonu propionianu donosowo u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Może to wiązać się z częstszym występowaniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia tych pacjentów. Leczenie kortykosteroidami podawanymi donosowo w dawkach większych niż zalecane może doprowadzić do istotnego klinicznie zahamowania czynności nadnerczy. Jeśli cokolwiek wskazuje na to, że lek stosowano w dawkach większych niż zalecane, należy rozważyć włączenie dodatkowych kortykosteroidów podawanych ogólnie w okresie stresu czy w czasie planowego zabiegu chirurgicznego. Zasadą jest zmniejszenie dawki podawanych donosowo produktów flutykazonu do najmniejszej dawki umożliwiającej dalsze skuteczne opanowanie objawów zapalenia błony śluzowej nosa. Nie sprawdzano skutków stosowania produktu leczniczego FLUTIXON NASAL w dawkach większych niż zalecane (patrz punkt 4.2). Tak jak w przypadku wszystkich kortykosteroidów podawanych donosowo należy wziąć pod uwagę całkowite obciążenie organizmu, jeśli jednocześnie zalecone jest przyjmowanie kortykosteroidów w innej postaci. Istnieją doniesienia dotyczące zahamowania wzrostu u dzieci przyjmujących kortykosteroidy podawane donosowo w zarejestrowanych dawkach. Zaleca się regularną kontrolę wzrostu u dzieci jak również u osób w wieku młodzieńczym, długotrwale stosujących kortykosteroidy podawane donosowo. W przypadku stwierdzenia zahamowania tempa wzrostu należy zrewidować leczenie pod kątem możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu podawanego donosowo, jeśli możliwe, do dawki najmniejszej umożliwiającej utrzymanie skutecznej kontroli objawów. <u>Zaburzenia widzenia</u> Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów. Ścisła kontrola jest uzasadniona u pacjentów, u których odnotowano zmianę widzenia albo w przeszłości rozpoznano podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskrę i (lub) zaćmę. Jeśli istnieją jakiegokolwiek powody skłaniające do przypuszczenia, że u pacjenta występują zaburzenia czynności nadnerczy, należy zachować ostrożność, zmieniając leczenie steroidami podawanymi ogólnie na terapię produktem FLUTIXON NASAL. U pacjentów chorych na gruźlicę, z nieleczonym zakażeniem dowolnego rodzaju albo po niedawno przeprowadzonej operacji lub po niedawnym urazie nosa albo jamy ustnej należy określić możliwe ryzyko w stosunku do potencjalnych korzyści wynikających z leczenia produktem FLUTIXON NASAL. Zakażenia przewodów nosowych należy leczyć, podając leki przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze; nie stanowią one jednak specjalnego przeciwwskazania do leczenia produktem FLUTIXON NASAL. <u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</u> Produkt FLUTIXON NASAL zawiera chlorek benzalkoniowy. Długotrwale stosowanie może powodować obrzęk błony śluzowej nosa.
Działania niepożądane	Często, po podaniu produktu mogą wystąpić zaburzenia smaku, czyli swoiste dla danej substancji uczucie nieprzyjemnego smaku w ustach (często z powodu niewłaściwego stosowania, a mianowicie w wyniku zbyt silnego odchylenia głowy do tyłu podczas podawania produktu). Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [1]
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Flutixon Nasal® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza problemu decyzyjnego



Flutixon Nasal® (azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) [1]	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	28779
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1.04.2025 roku.

Tabela 14. Charakterystyka komparatora: złożonego produktu leczniczego Ryaltris® (mometazonu furoinian+ olopatadyny chlorowodorek) oraz produktu leczniczego Momester (mometazon).

	Ryaltris® (mometazonu furoinian+ olopatadyny chlorowodorek) [68]	Momester® (mometazonu furoinian) [110]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające przekrwienie i inne produkty do stosowania miejscowego do nosa, kortykosteroidy/mometazon, połączenia, kod ATC: R01AD59	Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające przekrwienie i inne preparaty do stosowania miejscowego do nosa, kortykosteroidy, kod ATC: R01AD09
Postać farmaceutyczna	Aerosol do nosa, zawiesina. Biała, jednorodna zawiesina. Każda dostarczona dawka (dawka opuszczająca dozownik) zawiera mometazonu furoinianu odpowiedni w ilości odpowiadającej 25 mikrogramom mometazonu furoinianu oraz olopatadyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 600 mikrogramom olopatadyny. <u>Substancja pomocnicza o znanym działaniu</u> Każda dawka zawiera 20 mikrogramów benzalkoniowego chlorku.	Aerosol do nosa, zawiesina Biała lub prawie biała zawiesina o pH pomiędzy 4,3 i 4,9. Każda dawka zawiera mometazonu furoinianu odpowiedni w ilości odpowiadającej 50 mikrogramom mometazonu furoinianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek. Każda dawka produktu leczniczego zawiera 20 mikrogramów benzalkoniowego chlorku.
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Ryaltris zawiera olopatadyny chlorowodorek i mometazonu furoinian, które mają różne sposoby działania i wykazują synergistyczne działanie w zakresie łagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Olopatadyna jest silnym, wybiórczym lekiem przeciwalergicznym/przeciwhistaminowym, który wywiera swoje działanie poprzez wiele różnych mechanizmów działania. Działa antagonistycznie w stosunku do histaminy (głównego mediatora odpowiedzi alergicznej u ludzi). Mometazonu furoinian jest glikokortykosteroidem wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne. Prawdopodobnie głównym mechanizmem	Mometazonu furoinian jest glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne w dawkach, w których nie działa ogólnoustrojowo. Prawdopodobnie głównym mechanizmem odpowiedzialnym za działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne jest jego zdolność do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. Mometazonu furoinian znacząco hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią.

	Ryaltris® (mometazonu furoinian+ olopatadyny chlorowodorek) [68]	Momester® (mometazonu furoinian) [110]
	odpowiedzialnym za działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne jest zdolność mometazonu furoinianu 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 i IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+.	W hodowlach komórkowych mometazonu furoinian wykazywał dużą siłę hamowania 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+
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ryaltris wskazany jest u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.	Produkt leczniczy Momester aerozol do nosa wskazany jest 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 Momester aerozol do nosa wskazany jest w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.
Dawkowanie i sposób podania	<u>Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsza)</u> Zwykle zaleca się stosowanie dwóch dawek do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (rano i wieczorem). <u>Dzieci w wieku poniżej 12 lat</u> Produktu leczniczego Ryaltris nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej. <u>Osoby w podeszłym wieku</u> Dostosowanie dawki nie jest konieczne. <u>Niewydolność nerek i wątroby</u> Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby. Jednak, na podstawie danych dotyczących wchłaniania, metabolizmu i wydalania substancji czynnej, nie należy się spodziewać, aby dostosowanie dawki było konieczne w tej populacji pacjentów <u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Ryaltris stosuje się tylko donosowo. Przed podaniem pierwszej dawki, należy dokładnie wstrząsnąć pojemnikiem i nacisnąć pompkę 6 razy (aż do uzyskania jednolitej dawki). Jeśli pompka nie była używana przez 14 dni lub dłużej, to przed kolejnym użyciem, należy najpierw sprawdzić działanie pompki, naciskając ją 2 razy, aż do uzyskania jednolitej dawki. Przed każdym użyciem należy dokładnie wstrząsnąć pojemnik przez co najmniej 10 sekund. Po użyciu aerozolu, końcówkę dozownika należy dokładnie wytrzeć chusteczką i nałożyć nasadkę ochronną, aby zapobiec zatkanie się końcówki dozownika. Butelkę należy wyrzucić po określonej liczbie dawek lub po 2 miesiącach od pierwszego użycia.	Po wstępnym sprawdzeniu pompki produktu leczniczego Momester aerozol do nosa, każda kolejna dawka dostarcza około 100 miligramów zawiesiny mometazonu furoinianu jednowodnego, co odpowiada 50 mikrogramom mometazonu furoinianu. <u>Dawkowanie</u> Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa Osoby dorosłe (w tym pacjenci w podeszłym wieku) oraz dzieci w wieku 12 lat i starsze: zwykle zalecaną dawką są dwie aplikacje aerozolu (50 mikrogramów/dawkę) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka dobową: 200 mikrogramów). Po opanowaniu objawów można zmniejszyć dawkę do jednej aplikacji aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka dobową: 100 mikrogramów); dawka ta może być skuteczna w leczeniu podtrzymującym. Jeżeli poprawa jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej, tj. czterech aplikacji aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka dobową: 400 mikrogramów). Po uzyskaniu poprawy, dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć. <u>Dzieci w wieku od 3 do 11 lat:</u> zwykle zaleca się stosowanie jednej dawki aerozolu (50 mikrogramów/dawkę) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka dobową wynosi 100 mikrogramów). U niektórych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa początek klinicznie znaczącego działania mometazonu furoinianu następował w ciągu 12 godzin po podaniu pierwszej dawki; jednak w ciągu pierwszych 48 godzin po podaniu może nie być efektu

	Ryaltris® (mometazonu furoinian+ olopatadyny chlorowodorek) [68]	Momester® (mometazonu furoinian) [110]
		lecniczego. Dlatego, warunkiem skutecznego leczenia jest regularne stosowanie produktu leczniczego. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami alergicznego sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa w wywiadzie, konieczne może być rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Momester aerozol do nosa na kilka dni przed spodziewanym początkiem okresu pylenia. Polipy nosa Zwykle zalecana początkowa dawka produktu leczniczego to dwie aplikacje aerozolu (50 mikrogramów/dawkę) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka dobową: 200 mikrogramów). Jeżeli po 5 do 6 tygodniach stosowania produktu leczniczego nie nastąpi poprawa, dawkę produktu leczniczego można zwiększyć, tzn. stosować dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową: 400 mikrogramów). Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Jeżeli po 5 do 6 tygodniach stosowania produktu leczniczego dwa razy na dobę nie nastąpi poprawa, należy ponownie ocenić stan pacjenta i rozważyć zmianę leczenia. Badania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mometazonu furoinianu w leczeniu polipów nosa trwały cztery miesiące. Dzieci i młodzież Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Momester aerozol do nosa u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Polipy nosa Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Momester aerozol do nosa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Sposób podawania Przed podaniem pierwszej dawki należy dokładnie wstrząsnąć pojemnikiem i nacisnąć pompkę 10 razy (do rozpylenia jednorodnej zawiesiny). Jeżeli pompka nie była używana przez 14 dni lub dłużej, przed kolejnym użyciem należy najpierw ją sprawdzić przez dwukrotne naciśnięcie pompki do momentu rozpylenia jednorodnej zawiesiny. Przed każdym użyciem należy dokładnie wstrząsnąć pojemnikiem. Po rozpyleniu ilości dawek wymienionej na opakowaniu lub po dwóch miesiącach od pierwszego użycia, pojemnik należy wyrzucić.

	Ryaltris[®] (mometazonu furoinian+ olopatadyny chlorowodorek) [68]	Momester[®] (mometazonu furoinian) [110]
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produktu leczniczego Ryaltris nie należy stosować w przypadku nieleczzonego, miejscowego zakażenia błony śluzowej nosa, takiego jak opryszczka pospolita. Nie należy stosować kortykosteroidów donosowo u pacjentów, którzy niedawno przebyli zabiegi chirurgiczne nosa lub urazy nosa, do czasu zagojenia się ran, ze względu na hamujące działanie kortykosteroidów na proces gojenia ran.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produktu leczniczego Momester nie należy stosować w przypadku nieleczonych miejscowych zakażeń błony śluzowej nosa, takich jak opryszczka pospolita. Nie należy stosować kortykosteroidów do nosa u pacjentów, którzy niedawno przebyli zabiegi chirurgiczne nosa lub urazy nosa, aż do czasu zagojenia się ran, ze względu na hamujące działanie kortykosteroidów na proces gojenia ran.
Działania niepożądane	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu leczniczego Ryaltris były zaburzenia smaku (nieprzyjemny smak charakterystyczny dla substancji), krwawienie z nosa i uczucie dyskomfortu w nosie. Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [68]	Krwawienie z nosa, które zazwyczaj ustępowało samoistnie i miało niewielkie nasilenie, występowało częściej w porównaniu z placebo (5%), jednak częstość występowania była podobna lub mniejsza w porównaniu do kortykosteroidów podawanych donosowo w grupie kontrolnej (do 15%) w badaniach klinicznych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Częstość występowania pozostałych działań niepożądanych była porównywalna do placebo. U pacjentów leczonych z powodu polipów nosa ogólna częstość występowania działań niepożądanych była podobna do częstości stwierdzonej u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów stosowanych donosowo, szczególnie w przypadku dużych dawek stosowanych przez długi okres
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Nie zamrażać.	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvězdova 1716/2b 140 78 Praga 4 Republika Czeska	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr: 26473	Pozwolenie nr 22132
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.06.2021	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.10.2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.01.2019 r.

Tabela 15. Charakterystyka komparatora: złożonego produktu leczniczego Fanipos® (flutykazonu propionian) oraz produktu leczniczego Acatar Allergy® (azelastyny chlorowodorek).

	Fanipos® (flutykazonu propionian) [111]	Acatar Allergy® (azelastyny chlorowodorek) [112]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej i inne leki do nosa do miejscowego stosowania, kortykosteroidy. Kod ATC: R01A D08	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki obkurczające błonę śluzową i inne preparaty do nosa do stosowania miejscowego, Leki przeciwalergiczne, z wyjątkiem kortykosteroidów, kod ATC: R01AC03
Postać farmaceutyczna	Aerozol do nosa, zawiesina. Produkt leczniczy Fanipos składa się z białej, nieprzezroczystej, wodnej zawiesiny w butelce ze szkła oranżowego z pompką dozującą. Każde 100 mikrolitrów odmierzonego aerozolu do nosa zawiera 50 mikrogramów (µg) flutykazonu propionianu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda odmierzona dawka aerozolu zawiera 40 mikrogramów chlorku benzalkoniowego.	Aerozol do nosa, roztwór. Klarowny, bezbarwny roztwór. pH roztworu wynosi od 6,4 do 7,2. Każdy ml roztworu zawiera 1 mg azelastyny chlorowodoru. Jedno rozpylenie (0,14 ml) zawiera 0,14 mg azelastyny chlorowodoru, co odpowiada 0,13 mg azelastyny.
Mechanizm działania	Flutykazonu propionian po podaniu na błonę śluzową nosa wykazuje silne miejscowe działanie przeciwzapalne. Po podaniu donosowym flutykazonu propionian nie powoduje lub powoduje niewielkie zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Po podaniu donosowym flutykazonu propionianu (200 µg/dobę) nie stwierdzono żadnej istotnej zmiany 24-godzinnej AUC kortyzolu w surowicy w porównaniu z placebo (stosunek 1,01; 90% przedział ufności (CI) 0,9–1,14).	Azelastyna jest silnym związkiem przeciwalergicznym o długotrwałym działaniu ($t_{1/2} \sim 20$ godzin) i selektywnych właściwościach antagonistycznych wobec receptorów H1. Ponadto, dane z badań in vivo (świnka morska) wykazują, że azelastyna stosowana w dawkach terapeutycznych hamuje skurcz oskrzeli wywołany przez leukotrieny i PAF. Hamowanie stanu zapalnego w drogach oddechowych jako podstawowej reakcji nadwrażliwości wykazane w doświadczeniach na zwierzętach z azelastyny chlorowodoru można przypisać tym właściwościom. Znaczenie tych wyników z doświadczeń na zwierzętach dla leczenia ludzi nie jest jasne. Dane z badań klinicznych wskazują, że azelastyna w postaci aerozolu do nosa ma szybszy początek działania niż desloratadyna w postaci tabletek oraz mometazon podany donosowo. Ustąpienie nosowych objawów alergicznych obserwuje się w ciągu 15 minut po podaniu.
Wskazania do stosowania	Fanipos jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat.	Leczenie objawowe sezonowego i całorocznego (niesezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Dla dzieci w wieku powyżej 6 lat, młodzieży i dorosłych.
Dawkowanie i sposób podania	Dzieci i młodzież Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fanipos u dzieci w wieku poniżej 4 lat. Dorośli i dzieci w wieku od 12 lat Zaleca się stosowanie dwóch dawek aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (200 µg), najlepiej rano. W niektórych przypadkach może być konieczne zastosowanie dwóch dawek aerozolu do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (400 µg). Po uzyskaniu poprawy, jako dawkę podtrzymującą można stosować jedną dawkę aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (100 µg). W	Dawkowanie Dorośli, młodzież oraz dzieci w wieku powyżej 6 lat. Jedno rozpylenie do każdego otworu nosowego 2 razy na dobę (co odpowiada 0,56 mg chlorowodoru azelastyny na dobę) . Ten produkt leczniczy może być stosowany aż do ustąpienia objawów. Najdłuższy okres obserwacji u osób dorosłych, u których stosowano chlorowodorek azelastyny w postaci aerozolu do nosa w badaniu klinicznym, wynosi 12 miesięcy, a u dzieci 6 miesięcy.

	Fanipos[®] (flutykazonu propionian) [111]	Acatar Allergy[®] (azelastyny chlorowodorek) [112]
	przypadku nawrotu objawów, dawkę leku można odpowiednio zwiększyć. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż cztery dawki aerozolu do każdego otworu nosowego (400 µg). Należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnia skuteczną kontrolę objawów. Pacjenci w podeszłym wieku Stosuje się dawkę zalecaną dla dorosłych. Dzieci w wieku od 4 do 11 lat Zaleca się stosowanie jednej dawki aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (100 µg), najlepiej rano. W niektórych przypadkach konieczne może być zastosowanie jednej dawki aerozolu do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (200 µg). Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego (200 µg). Należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnia skuteczną kontrolę objawów. W celu uzyskania pełnej korzyści terapeutycznej konieczne jest regularne stosowanie leku. Należy wyjaśnić pacjentowi, że działanie leku nie występuje natychmiast, a optymalne działanie występuje po 3–4 dniach od rozpoczęcia leczenia. Sposób podawania Fanipos przeznaczony jest wyłącznie do podawania donosowego. Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego Przed pierwszym użyciem, produkt leczniczy Fanipos należy odpowiednio przygotować, poprzez sześciokrotne naciskanie i puszczenie pompki. Jeżeli produkt Fanipos nie był używany przez kolejne 7 dni, należy go ponownie przygotować do użycia, wciskając i puszczać pompkę odpowiednią liczbę razy do czasu uzyskania efektu drobnej mgiełki.	Pacjenci w podeszłym wieku Nie przeprowadzono osobnych badań u osób w podeszłym wieku. Pacjenci z niewydolnością wątroby i (lub) nerek Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Acatar Allergy w tej grupie pacjentów. Dzieci w wieku poniżej 6 lat Nie należy stosować produktu Acatar Allergy u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Sposób podawania Droga podania jest miejscowa – błona śluzowa nosa. Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego: Rozpylać aerosol trzymając głowę pionowo. Przed pierwszym użyciem nacisnąć kilkakrotnie pompkę do momentu równomiernego rozpylenia aerozolu (3–4 razy). Jeżeli azelastyna nie była stosowana przez 6 lub więcej dni, pompka musi zostać ponownie przygotowana do użycia poprzez jej kilkakrotne naciśnięcie i puszczenie do momentu pojawienia się delikatnej mgiełki. Po podaniu wytrzeć końcówkę pompki i nałożyć nasadkę ochronną.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat
Działania niepożądane	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były krwawienie z nosa ($\geq 1/10$), a następnie ból głowy, nieprzyjemny smak i zapach, suchość i podrażnienie błony śluzowej nosa, suchość i podrażnienie gardła ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).	Często: uczucie gorzkiego smaku w jamie ustnej (często spowodowane niewłaściwą pozycją podczas podania aerozolu, np. głowa odchylona do tyłu; rzadko może powodować nudności).
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.	Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Flutixon Nasal® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza problemu decyzyjnego



	Fanipos® (flutykazonu propionian) [111]	Acatar Allergy® (azelastyny chlorowodorek) [112]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa	US Pharmacia Sp. z o.o., ul. Ziębicka 40, 50-507 Wrocław
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	12061	24527
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2006-02-08 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2011-04-27	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2018-01-19

9.3. DANE SPRZEDAŻOWE DLA PREPARATÓW ZŁOŻONYCH DONOSOWYCH

Tabela 16. Dane dotyczące sprzedaży produktów złożonych donosowych w Polsce, zawierających donosowy kortykosteroid i donosowy lek antyhistaminowy [71].

Produkty złożone	Ilość sprzedaży				Ilość zakupów			
	Rok 2022	Rok 2023	Rok 2024	Do 03.2025	Rok 2022	Rok 2023	Rok 2024	Do 03.2025
AZELASTINUM, FLUTICASONI PROPIONAS								
MOMETASONUM, OLOPATADINUM								

9.4. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego:	Flutixon Nasal® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza problemu decyzyjnego.
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Październik 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
2.1.2. Etiologia i patogenez	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.

<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy z rozdziału 2 jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3, 2.6 i 2.5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8 oraz 9.1.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8 oraz 9.1.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2 (wskazanie wnioskowane zgodnie z zarejestrowanym).
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz.3 i 9.2.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz.3 i 9.2.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz.3 i 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz.3 i 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz.3 i 9.2.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz.3 i 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii</i>	Tak, rozdz.3 i 9.2.

<i>oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz.3 i 9.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.7. oraz rozdział 2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 3.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejestry?	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.