



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

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, sierpień 2025 (aktualizacja: październik 2025)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną 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 klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna 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 KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	22
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	22
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	23
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	24
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	25
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	26
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	27
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH).....	28
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	31
2.9. SYNTeza DANYCH.....	33
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	37
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	44
4.1. WSTĘP.....	44
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	44
5. ANALIZA RÓWNOWAŻNOŚCI FARMACEUTYCZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO FLUTIXON NASAL® WZGLĘDEM INNYCH ANALOGICZNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN.....	48
6. PORÓWNANIE PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM KOMPARATORA - PRODUKTU ZŁOŻONEGO OLOPATADYNA+MOMETAZON	63
6.1. PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU WZGLĘDEM KOMPARATORA - PRODUKTU ZŁOŻONEGO OLOPATADYNA+MOMETAZON	64
6.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU WZGLĘDEM KOMPARATORA - PRODUKTU ZŁOŻONEGO OLOPATADYNA+MOMETAZON	75
7. PORÓWNANIE PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM TERAPII SKOJARZONEJ AZELASTYNY CHLOROWODORKIEM I FLUTYKAZONU PROPIONIANEM W POSTACI OSOBNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	83
7.1. ANALIZA BIODOSTĘPNOŚCI PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM OSOBNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH AZELASTYNY CHLOROWODOREK LUB FLUTYKAZONU PROPIONIAN	84
7.2. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM ZASTOSOWANIA TERAPII SKOJARZONEJ AZELASTYNY CHLOROWODORKIEM I FLUTYKAZONU PROPIONIANEM W POSTACI OSOBNYCH PRODUKTÓW.....	94
8. PORÓWNANIE PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM TERAPII SKOJARZONEJ AZELASTYNY CHLOROWODORKIEM I MOMETAZONEM W POSTACI OSOBNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH	100
8.1. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM ZASTOSOWANIA TERAPII SKOJARZONEJ AZELASTYNY I MOMETAZONEM W POSTACI OSOBNYCH PRODUKTÓW	100

9.	WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH DOTYCZĄCYCH PORÓWNAŃ DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU WZGLĘDEM PLACEBO I MONOTERAPII AZELASTYNĄ LUB FLUTYKAZONU PROIOINIANEM	105
9.1.	PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE Z META-ANALIZAMI DOTYCZĄCE PORÓWNAŃ DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU WZGLĘDEM PLACEBO I MONOTERAPII AZELASTYNĄ LUB FLUTYKAZONU PROIOINIANEM.....	106
9.2.	PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE Z BEZ META-ANALIZ UWZGLĘDNIAJĄCE ZASTOSOWANIA DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU	119
10.	PODSUMOWANIE BADAŃ Z RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ DLA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN	122
11.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN.....	126
12.	DYSKUSJA.....	128
13.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	136
14.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	140
15.	BIBLIOGRAFIA.....	142
16.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	150
17.	ANEKS	156
17.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	156
17.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	166
17.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	168
17.4.	CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	169
17.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ JEDNORAMIENNYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI	202
17.6.	CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	239
17.7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU.....	246
17.8.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	255
17.9.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	257
17.10.	OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	258
17.11.	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	260
17.12.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR.....	262
17.13.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY STOSOWANYCH W BADANIACH.....	279
17.14.	TABELE POMOCNICZE	280
17.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU ..	286
17.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	289

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AK	Analiza kliniczna
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala oceniająca wiarygodność metodologiczną opracowań wtórnych
ANN	Alergiczny nieżyt nosa (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUC (0-t)	Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku od czasu zero do czasu t
AUC (0-∞)	Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku od czasu zero do nieskończoności
AWA	Analiza weryfikacyjna
BMI	ang. <i>Body mass index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CL/F	Eliminacja
Cmax	Maksymalne stężenie leku w surowicy
CV	Współczynnik zmienności
Dv	Dystrybucja wielkości kropli
DSD	Rozkład wielkości kropli
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECC	ang. <i>Environmental exposure chamber</i> ; Komora ekspozycji środowiskowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FP	Flutykazonu propionian (propionian flutykazonu)
GINA	ang. <i>The Global Initiative for Asthma</i> ; Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczania Astmy
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IgE	Immunoglobulina klasy E
INAH	ang. <i>Intranasal antihistamine</i> ; Donosowy lek antyhistaminowy
INCS	ang. <i>Intranasal corticosteroids</i> ; Kortykosteroidy donosowe
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
iTNSS	ang. <i>Instantaneous Total Nasal Symptom Score</i> ; Natychmiastowy wynik TNSS (natychmiastowy całkowity wynik objawów nosowych)
iTOSS	ang. <i>Instantaneous Total Ocular Symptom Score</i> ; Natychmiastowy wynik TNSS (natychmiastowy całkowity wynik objawów ocznych)
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LLQQ	Dolna granica oznaczalności
LTRA	Lek antyleukotrienowy
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MDRS	ang. <i>Morphology Directed Raman Spectroscopy</i> ; Analiza spektroskopii ramanowskiej kierowanej morfologią
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MP29-02	Produkt złożony azelastyny chlorowodorek/flutykazonu propionian (Dymista®)
MP-AzeFLu	Produkt złożony azelastyny chlorowodorek/flutykazonu propionian (Dymista®)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoeconomiczną technologii medycznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nierefundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
NS	Wynik porównania nieistotny statystycznie
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PE	Estymator punktowy
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RQLQ	ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz jakości życia w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
rTNSS	ang. <i>Reflective Total Nasal Symptom Score</i> ; Specyficzna odmiana TNSS, gdzie ocena objawów odzwierciedla ich nasilenie w określonym czasie, np. w ciągu ostatnich 12 godzin
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
T _{1/2}	Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
T _{max}	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi
TNSS	ang. <i>Total Nasal Symptom Score</i> ; Skala do oceny nasilenia objawów nosowych – całkowity wynik nasilenia objawów nosowych
TOSS	ang. <i>Total Ocular Symptom Score</i> ; Skala do oceny nasilenia objawów ocznych – całkowity wynik nasilenia objawów ocznych
TSI	ang. <i>Total satisfaction index</i> ; Całkowity Wskaźnik Satysfakcji z Leczenia
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> ; Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia Lekami
URPLWmiB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
T _{max}	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi
λ _z	Stała szybkości eliminacji końcowej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica
VAS	Wizualna skala analogowa

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [130]
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.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY KLINICZNEJ

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) złożonego produktu leczniczego Flutixon Nasal® (aerosol 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.

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 [39], pacjenci (≥ 12 lat) z objawami sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (ANN) 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 (aerosol do nosa, zawiesina), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [39];

(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).

METODY

Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych zgodnych z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [127], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration - „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [129] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [130]. Analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej/komparatorów; przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym MEDLINE – dostęp przez PubMed, EMBASE, Cochrane oraz inne).

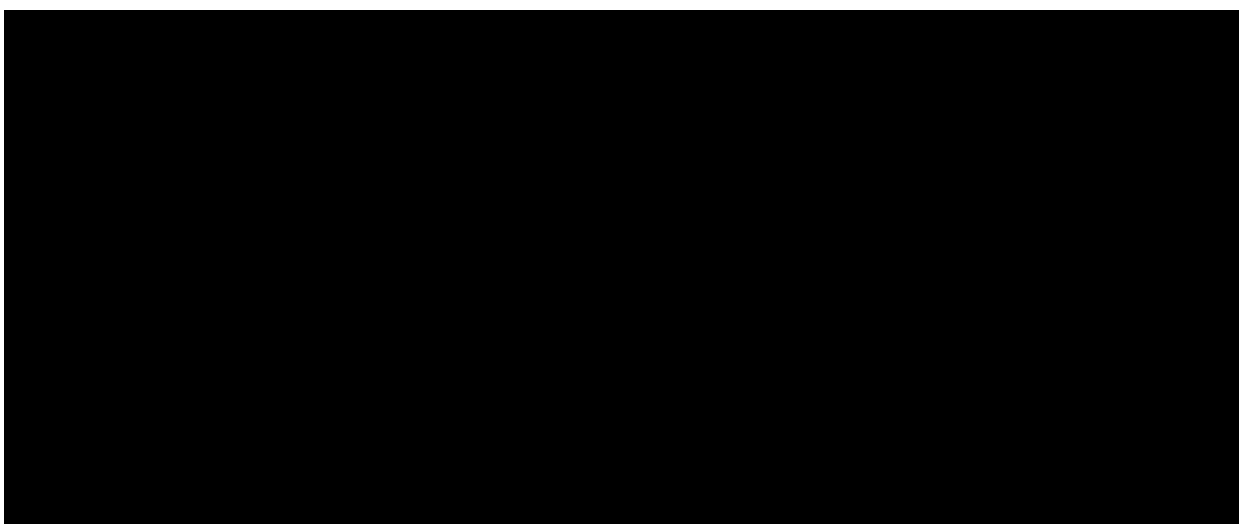
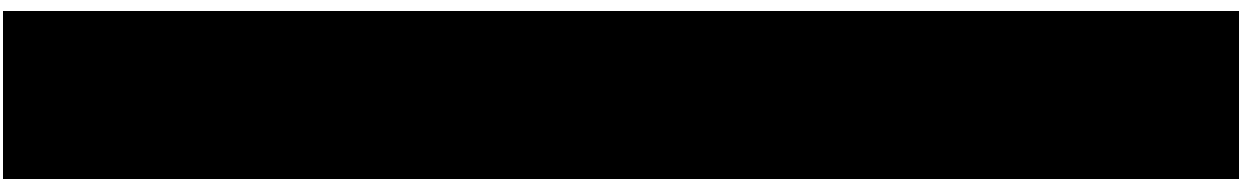
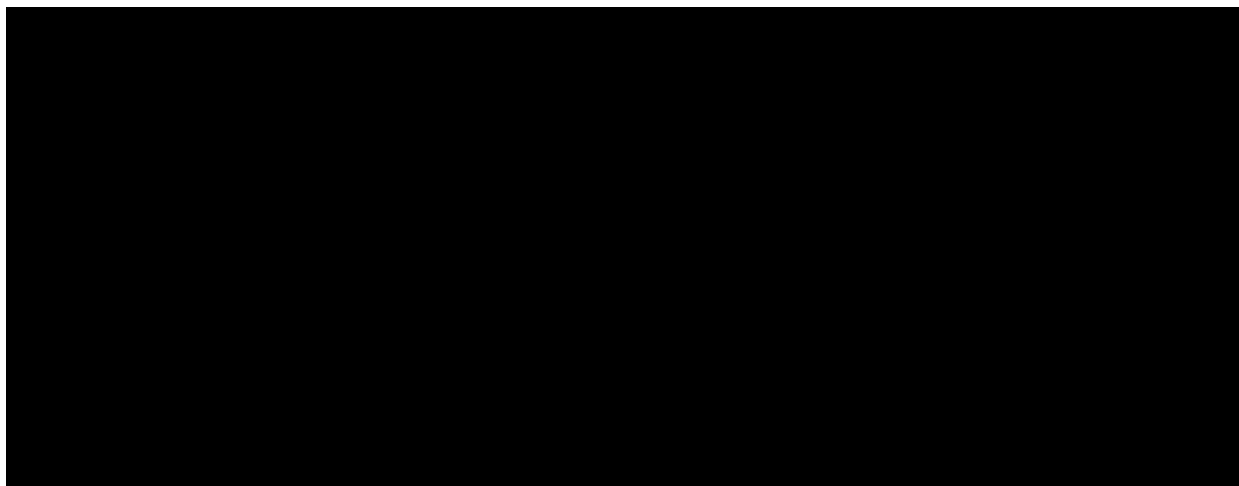
Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), NICE (badania jednoramienne), NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne). Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny. Przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT) uwzględniające porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon - Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3];
- 1 nierandomizowane badanie z grupą kontrolną, uwzględniające porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon - Fifer i wsp. 2023 [4];
- 1 badanie obserwacyjne - uwzględniające porównanie w podgrupach produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon Sousa-Pinto i wsp. 2025 (MASK-Air) [5];
- 2 badania RCT biodostępności na zdrowych, dorosłych ochotnikach dotyczące porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon vs flutykazon vs azelastyna: Derendorf i wsp. 2012 [7]-[9] oraz Qi i wsp. 2023 [6];
- 9 badań obserwacyjnych, jednoramiennych, z rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczących zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon: Price i wsp./van Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22], Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/ Agache i wsp. 2018 [34]/ Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/ Haahr i wsp. 2019 [37], Klimek i wsp. 2017 [23], Canonica i wsp. 2021 [31], De Jong i wsp. 2020 [24], Marth i wsp. 2024 [26], Kaulsay i wsp. 2018 [25], Stjarne i wsp. 2023 [30] oraz MASK [27]-[29];
- 10 przeglądów systematycznych, w tym:
 - 1 przegląd z meta-analizą sieciową, uwzględniający porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyny/mometazon oraz porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem monoterapii flutykazonem czy azelastyną - Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10];
 - 5 przeglądów z meta-analizami badań RCT, uwzględniających porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem monoterapii flutykazonem, azelastyną i/lub placebo: Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11], Zhong i wsp. 2022 [12], Debbaneh i wsp. 2019 [13], Feng i wsp. 2016 [14] oraz Zhang i wsp. 2025 [19];
 - 4 przeglądy bez meta-analizy: Klimek i wsp. 2021 [15], Klimek i wsp. 2016 [16], Klimek i wsp. 2015 [17] oraz Berger i wsp. 2015 [18];
- 3 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Flutixon Nasal® [39], ulotkę dla produktu leczniczego Dymista® (azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian), o analogicznym składzie jak wnioskowana interwencja, opublikowaną przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [40] oraz dane z raportów o działaniach niepożądanych opublikowane na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [41];
- 1 badanie w toku (nieopublikowane): NCT05158972 [38].

WYNIKI



PORÓWNANIE PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM KOMPARATORA - PRODUKTU ZŁOŻONEGO OLOPATADYNA+MOMETAZON

Badanie RCT Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3]

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *proof-of-concept* Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu GSP301 (produktu złożonego olopatadyna+mometazon) stosowanego raz dziennie lub dwa razy dziennie w komorze środowiskowej z narażeniem na pyłki ambrozji, względem komparatorów, w tym produktu złożonego azelastyna+flutykazon, w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa (N=180). Uczestnicy przebywali w komorze ekspozycji środowiskowej (ang. *environmental exposure chamber*, EEC), aby rozwinąć objawy sezonowego alergicznego nieżytu nosa, podczas których kwalifikujący się uczestnicy zostali losowo przydzieleni do następujących grup:

- grupy I stosującej produkt złożony olopatadyna+mometazon (665 µg+25 µg/dawkę), donosowo, 2x do każdej dziurki, 2x dobę, N=36;
- grupy II stosującej produkt złożony olopatadyna+mometazon (665 µg+50 µg/dawkę), donosowo 2x do każdej dziurki, 1x dobę, N=36;
- grupy III stosującej produkt złożony azelastyna+flutykazon (137 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę, N=36

- grupy IV stosującej olopatadynę (665 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę, N=36;
- grupy V, stosującej placebo, N=36.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono wyniki badania Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3] dla porównania wnioskowanej interwencji (grupa III) względem komparatora w zarejestrowanej dawce (grupa I).

Porównanie skuteczności klinicznej produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę) względem produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej [2].

Punkt końcowy	Średnia różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] pomiędzy produktem złożonym olopatadyna/mometazon vs produktem złożonym azelastyna/flutykazon *	Wartość p*
Średnia zmiana wyniku w skali iTNSS	-1,09 [-2,46; 0,28]	0,12
Zmiana wyniku w skali iTNSS w poszczególnych punktach czasowych (od 5 minut do 4 godzin po podaniu leku)	bd	Brak istotnych statystycznie różnic
Średnia zmiana wyniku w skali iTOSS	bd	Brak istotnych statystycznie różnic

*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. iTNSS – natychmiastowy wynik w skali TNSS; iTOSS – natychmiastowy wynik w skali TOSS.

Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w porównaniu do produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę), w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie:

- zmiany średniego wyniku natychmiastowego, całkowitego nasilenia objawów nosowych w skali iTNSS (jednakże różnica pomiędzy grupami była klinicznie istotna na rzecz komparatora);
- zmiany nasilenia objawów nosowych w skali iTNSS w poszczególnych punktach czasowych po podaniu leku (od 5 minut do 4 godzin po podaniu leku);
- zmiany średniego wyniku natychmiastowego całkowitego nasilenia objawów ocznych w skali iTOSS.

Porównanie kluczowych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę), w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej [2].

Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=36	Produkt złożony, olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę), N=36	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^
Pacjenci z $\geq$ TEAE, n (%)	9 (25,0%)	8 (22,2%)	1,13 [0,50; 2,55]	>0,05
Działania niepożądane, n (%)	5 (13,9%)	7 (19,4%)	0,71 [0,26; 1,95]	>0,05
TEAE prowadzące do przerwania badania, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-

TEAE – zdarzenie niepożądane, zaistniałe w trakcie leczenia; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia cechowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego.

Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w porównaniu do produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobowe), w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;
- bólu głowy;
- zaburzeń smaku;
- krwawienia z nosa;
- działań niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem.

W trakcie badania w żadnej z grup nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, wysypki, zgonów czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu.

Badanie z grupą kontrolną Fifer i wsp. 2023 [4]

Celem obserwacyjnego badania ankietowego Fifer i wsp. 2023 [4] była ocena satysfakcji i zadowolenia z leczenia dostępnymi w Australii produktami złożonymi zawierającymi donosowe glikokortykosteroidy (INCS) i donosowe leki antyhistaminowe (INAH) - produktu złożonego olopatadyna/mometazon (Ryaltris[®]) oraz produktu złożonego azelastyna/flutykazon (Dymista[®]), w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

W badaniu wzięło udział 426 pacjentów w wieku od 18 lat z umiarkowanym lub ciężkim ANN, którzy w ciągu 12 wcześniejszych miesięcy stosowali jeden z produktów złożonych donosowych:

- azelastyna/flutykazon (N=326) lub
- olopatadyna/mometazon (N=98).

Porównanie satysfakcji z zastosowania produktu złożonego olopatadyna/mometazon względem produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [4].

Punkt końcowy	Produkt złożony, olopatadyna/ Mometazon, N=98	Produkt złożony azelastyna/ Flutykazon, N=328	Różnica pomiędzy grupami F (1424)*	Wartość p*
Całkowity wskaźnik satysfakcji (TSI), średnia (SE)	68,26 (1,39)	62,78 (0,70)	13,70	<0,001

*wartości podane w referencji. TSI – całkowity wskaźnik satysfakcji.

Wykazano, że całkowity wskaźnik satysfakcji z leczenia był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej produktem złożonym olopatadyna/mometazon względem grupy leczonej produktem złożonym azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Uczestnicy stosujący produkt złożony olopatadyna/mometazon mieli istotnie wyższe wyniki satysfakcji niż uczestnicy stosujący azelastyna/flutykazon w 7 z 11 domen, takich jak: natychmiastowy smak leku, posmak leku, zapach leku, podrażnienie nosa, potrzeba kichania, kapanie z nosa/do gardła i suchość nosa lub gardła. Uczestnicy stosujący azelastynę/flutykazon mieli wyższe wyniki satysfakcji w zakresie kontroli objawów ANN, ale nie było istotnych różnic w zakresie wygody, szybkości działania i czasu trwania efektu.

Badanie Sousa-Pinto i wsp. 2025 (MASK-Air) [5]

Celem obserwacyjnego, prospektywnego (tj. opartego na danych zbieranych prospektywnie), wieloośrodkowego badania Sousa-Pinto i wsp. 2025 (MASK-Air) [5] było porównanie różnych leków na ANN pod kątem zadowolenia pacjentów i częstości stosowania w terapii skojarzonej.

Porównanie satysfakcji (w skali VAS*) z zastosowania produktu złożonego olopatadyna/mometazon oraz produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [5].

Terapia	Monoterapia, mediana (P25-P75), n	Stosowanie jednocześnie innych leków, mediana (P25-P75), n	Monoterapia vs stosowanie jednocześnie innych leków, mediana (skorygowany współczynnik) [wartość p]
Azelastyna/flutykazon	82 (67–91) [2694]	72 (19–90) [3208]	–2,37 (–3,62; –1,12) [$< 0,001$]
Olopatadyna/mometazon	90 (77–95) [140]	55 (21–76) [146]	–2,32 (–7,77; 3,13) [$p=0,404$]

*wyższy wynik oznacza wyższą satysfakcję z leczenia.

Zaobserwowano trend na korzyść produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon, wskazujący na wyższą satysfakcję z leczenia w przypadku stosowania tych opcji jednocześnie z innymi lekami na ANN, natomiast w przypadku stosowania produktów złożonych w monoterapii zaobserwowano nieznaczny trend na korzyść produktu złożonego olopatadyna/mometazon. Jednocześnie podczas stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą satysfakcję uczestników, w porównaniu ze stosowaniem tej interwencji w terapii skojarzonej z innymi lekami.

Wyniki wieloczynnikowych modeli regresji porównujących produkt złożony azelastyna/flutykazon z produktem złożonym olopatadyna/mometazon, względem poziomu zadowolenia w skali wizualno-analogowej (VAS) i prawdopodobieństwa stosowania każdego leczenia w leczeniu skojarzonym, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [5].

Terapia	Skorygowana różnica w satysfakcji z leczenia w skali VAS [95% CI] (wartość p)	Skorygowany OR [95% CI] (wartość p) - szansa na stosowanie wraz z innymi produktami na ANN
Azelastyna/flutykazon vs olopatadyna/mometazon	2,47 [–2,18; 7,12] ($p=0,298$)	1,31 [0,56, 3,04] ($p= 0,526$)

VAS – wizualna skala analogowa.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy produktami złożonymi azelastyna/flutykazon a olopatadyna/mometazon w zakresie satysfakcji z leczenia czy szansy na stosowanie w terapii skojarzonej z innymi lekami, w populacji pacjentów z ANN.

Wyniki porównania pośredniego na podstawie meta-analizy sieciowej Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10] było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania donosowych kortykosteroidów (INCS), donosowych leków antyhistaminowych (INAH) oraz skojarzenia INCS+INAH w postaci produktów złożonych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa.

Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyny/mometazon w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].

Porównanie	MD [95% CI]	Wartość p*
TNSS		
Olopatadyna/mometazon vs azelastyna/flutykazon	0,24 [-0,26; 0,75]	>0,05
TOSS		
Olopatadyna/mometazon vs azelastyna/flutykazon	0,20 [-0,08; 0,48]	>0,05
Jakość życia - RQLQ		
Olopatadyna/mometazon vs azelastyna/flutykazon	0,19 [-0,02; 0,40]	>0,05

*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji. TNSS – (ang. *Total Nasal Symptom Score*) całkowity wynik nasilenia objawów nosowych; TOSS – (ang. *Total Ocular Symptom Score*) całkowity wynik nasilenia objawów ocznych; RQLQ – (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) Kwestionariusz jakości życia w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek.

Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy produktem złożonym azelastyna/flutykazon a komparatorem – olopatadyna/mometazonem w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, w zakresie:

- zmiany nasilenia objawów nosowych w skali TNSS (ang. *Total Nasal Symptom Score*; całkowity wynik nasilenia objawów nosowych);
- zmiany nasilenia objawów ocznych w skali TOSS (ang. *Total Ocular Symptom Score*; całkowity wynik nasilenia objawów ocznych);
- jakości życia w kwestionariuszu RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*; Kwestionariusz jakości życia w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek).

Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu bezpieczeństwa dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyny/mometazon w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].

Porównanie	RR [95% CI]	Wartość p*
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane		
Olopatadyna/mometazon vs azelastyna/flutykazon	0,75 [0,49; 1,14]	>0,05

*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy produktem złożonym azelastyna/flutykazon a produktem złożonym olopatadyna/mometazon w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, w zakresie ryzyka jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, wyniki badania RCT oraz porównań pośrednich opartych na badaniach RCT, a więc dowodach naukowych o najwyższej dostępnej wiarygodności, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pomiędzy produktem złożonym azelastyna/flutykazon a produktem złożonym olopatadyna/mometazon, w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa. Dowody z badania o niższej wiarygodności wskazują na pewne różnice pomiędzy interwencjami w zakresie niektórych punktów końcowych związanych z satysfakcją leczenia, na korzyść komparatora.

PORÓWNANIE PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM KOMPARATORA - TERAPII SKOJARZONEJ AZELASTYNY CHLOROWODORKIEM I FLUTYKAZONU PROPIONIANEM W POSTACI OSOBNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efekty stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, podawanego donosowo, względem komparatora – tj. azelastyny i flutykazonu stosowanego w skojarzeniu, ale w postaci osobnych donosowych produktów leczniczych, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Ponadto z **uwagi na istotne różnice pomiędzy zidentyfikowanym badaniem RCT dla komparatora (tj. azelastyny i flutykazonu stosowanych w terapii skojarzonej, ale w postaci osobnych produktów) a badaniami RCT dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon w zakresie:**

- **populacji;**
- **dawkowaniu i schemacie stosowania ocenianych opcji terapeutycznych w badaniach;**
- **długości okresu leczenia/obserwacji;**

brak jest możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego obu opcji terapeutycznych.

Niemniej jednak zidentyfikowano dwa badania randomizowane, poświęcone ocenie biodostępności i dyspozycji produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian (Dymista®: MP29-02; MP-AzeFLu) względem azelastyny chlorowodorku i flutykazonu propionianu stosowanych w osobnych, dostępnych na rynku preparatach jednoskładnikowych, w populacji zdrowych ochotników: Derendorf i wsp. 2012 [7]-[9] oraz Qi i wsp. 2023 [6].

W badaniu Derendorf i wsp. 2012 [7]-[9], przeprowadzonym w Niemczech nie stwierdzono interakcji azelastyny chlorowodorku i flutykazonu propionianu w produkcie złożonym MP29-02. Biodostępność azelastyny była podobna dla MP29-02 (produktu złożonego) i jednoskładnikowego produktu leczniczego Astelin®, dostępnego również w Polsce. Maksymalna i całkowita ekspozycja na propionian flutykazonu była wyższa dla produktów na bazie MP29-02 w porównaniu z propionianem flutykazonu (FP; Boehringer-Ingelheim/Roxane Laboratories). Stężenia propionianu flutykazonu były ogólnie bardzo niskie we wszystkich produktach badawczych i nie sugerowały klinicznie istotnych różnic dotyczących bezpieczeństwa ogólnoustrojowego;

W badaniu Qi i wsp. 2023 [6] potwierdzono, że ani składnik flutykazonu ani azelastyny w produkcie złożonym (MP-AzeFlu), ani istniejące jakościowe i ilościowe różnice w składzie pomiędzy obecnie dostępnymi na rynku produktami monoskładnikowymi zawierającymi azelastynę i flutykazon, nie wykazują znaczącego potencjału wpływania na ogólnoustrojową ekspozycję na azelastynę lub flutykazon w populacji chińskiej, podobnie jak w badaniu Derendorf i wsp. 2012 [7] przeprowadzonym w populacji europejskiej (głównie rasy kaukaskiej).

Biorąc jednakże pod uwagę, że zarówno w skład interwencji wnioskowanej (produktu złożonego azelastyna/flutykazon) jak i komparatora (terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów) wchodzi te same substancje czynne i jednocześnie o analogicznej biodostępności, jak wykazano w badaniach Derendorf i wsp. 2012 [7] oraz Qi i wsp. 2023 [6], należy zakładać brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej i komparatora, stosowanych w analogicznych dawkowaniach. Można natomiast przypuszczać, że zastosowanie wnioskowanej interwencji będzie łatwiejsze i wygodniejsze dla pacjentów, co może przekładać się na lepsze przestrzeganie zaleceń terapii.

PORÓWNANIE PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM KOMPARATORA - TERAPII SKOJARZONEJ AZELASTYNY CHLOROWODORKIEM I MOMETAZONEM W POSTACI OSOBNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie zidentyfikowano żadnych badań pierwotnych uwzględniających porównanie produktu złożonego zawierającego azelastyną/flutykazon (jak również uwzględniającego stosowanie terapii skojarzonej azelastyną i

flutykazonem w postaci osobnych produktów donosowych) **względem komparatora – terapii skojarzonej azelastyną i mometazonem w postaci osobnych produktów**. Niestety nie zidentyfikowano badań RCT dla komparatora, tj. terapii skojarzonej azelastyną i mometazonem w postaci osobnych produktów, w związku z czym **nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z ocenianą interwencją**.

Biorąc pod uwagę, że azelastyna stosowana donosowo jest składnikiem ocenianej interwencji jak i komparatora, a **substancją różniącą obie opcje terapeutyczne jest zastosowany donosowy kortykosteroid, tj. flutykazon w postaci propionianu vs mometazon**, przeprowadzono analizę porównawczą obu sterydów, na podstawie aktualnego, zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową - Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10].

Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla porównania flutykazonu względem mometazonu w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].

Porównanie	MD lub RR [95% CI]	Wartość p*
TNSS		
Furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu	MD=0,39 [0,14; 0,65]	<0,05
TOSS		
Furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu	MD=0,11 [-0,14; 0,35]	>0,05
RQLQ		
Furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu	MD=0,20 [0,02; 0,39]	<0,05
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane		
Furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu	RR=0,92 [0,76; 1,12]	>0,05
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych		
Furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu	RR=1,08 [0,58; 1,99]	>0,05

*wartości obliczone na podstawie 95% CI z referencji. TNSS – (ang. *Total Nasal Symptom Score*) całkowity wynik nasilenia objawów nosowych; TOSS – (ang. *Total Ocular Symptom Score*) całkowity wynik nasilenia objawów ocznych; RQLQ – (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) Kwestionariusz jakości życia w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek.

Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla porównania flutykazonu względem mometazonu, w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa [10].

Porównanie	MD lub RR [95% CI]	Wartość p*
TNSS		
Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	MD=0,30 [-0,20 ;0,80]	>0,05
RQLQ		
Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	MD=0,12 [-0,48; 0,72]	>0,05
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane		
Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	RR=0,84 [0,66; 1,08]	>0,05
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych		
Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	RR=0,78 [0,40; 1,50]	>0,05

*wartości obliczone na podstawie 95% CI z referencji. TNSS – (ang. *Total Nasal Symptom Score*) całkowity wynik nasilenia objawów nosowych; RQLQ – (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) Kwestionariusz jakości życia w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek.

Podsumowując, wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na:

- porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo mometazonu (furoinianu) względem flutykazonu (propionianu) w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa;
- porównywalne bezpieczeństwo mometazonu (furoinianu) względem flutykazonu (propionianu) w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa;
- przewagę mometazonu (furoinianu) względem flutykazonu (propionianu) w niektórych punktach końcowych w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.

W związku z powyższym można przypuszczać, że efektywność wnioskowanej interwencji tj. produktu złożonego azelastyna/flutykazon będzie porównywalna względem zastosowania terapii skojarzonej mometazonem i flutykazonem (w postaci propionianu), w postaci osobnych produktów, w populacji ogólnej pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

META-ANALIZY DOTYCZACE OCENY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM MONOTERAPII FLUTYKAZONEM, AZELASTYNĄ LUB PLACEBO

Z uwagi na fakt, że zidentyfikowano liczne aktualne przeglądy systematyczne z meta-analizami badań RCT dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon, **odstąpiono od indywidualnego opisywania zidentyfikowanych badań RCT w których produkt złożony azelastyna/flutykazon porównywano względem interwencji niestanowiących komparatorów (tj. flutykazonu, azelastyny i/lub placebo), a wnioskowanie o efektywności klinicznej rozpatrywanego schematu terapeutycznego oparto o zidentyfikowane, najnowsze opracowania z meta-analizami:** Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11], Zhong i wsp. 2022 [12], Debbaneh i wsp. 2019 [13] Feng i wsp. 2016 [14], oraz Zhang i wsp. 2025 [19]. **Takie postępowanie jest zgodne z wytycznymi HTA z 2016 roku [127], które zezwalają na możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej wyłącznie w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych.**

Zestawienie wyników meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem azelastyny w monoterapii, flutykazonu w monoterapii i/lub placebo w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Referencja	Populacja	Porównanie	MD lub WMD [95% CI]	Wartość p
Zmiana wyniku w TNSS				
Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sezonowy ANN	Placebo vs azelastyna/flutykazon	1,54 [1,25; 1,84]	<0,05
Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Sezonowy ANN	Azelastyna/flutykazon vs placebo	-1,2 [-1,4; -1,0]	<0,001
Zhong i wsp. 2022 [12]	ANN	Azelastyna/flutykazon vs placebo	-2,43 [-2,73; -2,14] [#]	<0,00001
			-2,56 [-3,02; -2,10] &	<0,00001
Debbaneh i wsp. 2019 [13]	ANN	Azelastyna/flutykazon vs placebo	-2,41 [-2,82; -1,99]	<0,0001
Feng i wsp. 2016 [14]	ANN	Donosowy kortykosteroid+donosowy lek antyhistaminowy (w większości badań produkt złożony azelastyna/flutykazon) vs placebo	-2,81 [-3,16; -2,47]	<0,00001
			-1,14 [-1,62; -0,66] &	<0,00001
Zhang i wsp. 2025 [19]	ANN	Azelastyna/flutykazon vs placebo	-3,01 [-3,64; -2,37]	<0,05
Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sezonowy ANN	Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	-0,73 [-1,04; -0,42]	<0,05
Debbaneh i wsp. 2019 [13]	ANN	Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	-1,40 [-1,82; -0,98]	<0,0001
Feng i wsp. 2016 [14]	ANN	Donosowy kortykosteroid+donosowy lek antyhistaminowy (w większości badań produktu złożonego azelastyna/flutykazon) vs donosowy lek antyhistaminowy	-1,73 [-2,08; -1,38]	<0,00001
Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sezonowy ANN	Propionian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,21 [-0,10; 0,52]	>0,05

Referencja	Populacja	Porównanie	MD lub WMD [95% CI]	Wartość p
Debbaneh i wsp. 2019 [13]	ANN	Azelastyna/flutykazon vs flutykazon	-0,74 [-1,17; -0,31]	0,0007
Feng i wsp. 2016 [14]	ANN	Donosowy kortykosteroid+donosowy lek antyhistaminowy (w większości badań produktu złożonego azelastyna/flutykazon) vs donosowy kortykosteroid	-1,16 [-1,49; -0,83]	<0,00001
Zmiana wyniku w TOSS				
Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sezonowy ANN	Placebo vs azelastyna/flutykazon	0,70 [0,55; 0,86]	<0,05
Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Sezonowy ANN	Azelastyna/flutykazon vs placebo	-0,6 [-0,8; -0,5]	<0,001
Zhong i wsp. 2022 [12]	ANN	Azelastyna/flutykazon vs placebo	-1,22 [-1,57; -0,87] ^{\$}	<0,00001
Zhang i wsp. 2025 [19]	ANN	Azelastyna/flutykazon vs placebo	-1,37 [-1,52; -1,21]	<0,05
Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sezonowy ANN	Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	-0,23 [-0,39; -0,07]	<0,05
Zhong i wsp. 2022 [12]	ANN	Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	-0,25 [-0,61; 0,12]	0,18
Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sezonowy ANN	Propionian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,28 [0,12; 0,44]	<0,05
Zmiana wyniku w RQLQ				
Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sezonowy ANN	Placebo vs azelastyna/flutykazon	0,70 [0,58; 0,83]	<0,05
Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Sezonowy ANN	Azelastyna/flutykazon vs placebo	-0,6 [-0,8; -0,5]	<0,001
Zhang i wsp. 2025 [19]	ANN	Azelastyna/flutykazon vs placebo	-0,68 [-0,83; -0,54]	<0,05
Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sezonowy ANN	Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	-0,37 [-0,49; 0,29]	>0,05
Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sezonowy ANN	Propionian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,11 [-0,03; 0,24]	>0,05

rTNSS; &iTNSS; \$ iTOSS; TNSS – (ang. *Total Nasal Symptom Score*) całkowity wynik nasilenia objawów nosowych; TOSS – (ang. *Total Ocular Symptom Score*) całkowity wynik nasilenia objawów ocznych; RQLQ – (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) Kwestionariusz jakości życia w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek.

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami badań RCT wskazują, że zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- większą redukcją objawów nosowych w skali TNSS, objawów ocznych w skali TOSS oraz poprawą jakości życia w kwestionariuszu RQLQ w porównaniu z placebo;
- większą redukcją objawów nosowych w skali TNSS oraz TOSS względem flutykazonu (lub ogólnie donosowych sterydów) oraz azelastyny w monoterapii (lub ogólnie donosowych leków antyhistaminowych);

a także:

- trendem w zakresie redukcji objawów ocznych w skali TOSS względem azelastyny w monoterapii;
- trendem w kierunku poprawy jakości życia w kwestionariuszu RQLQ względem azelastyny lub flutykazonu w monoterapii.

Zhong i wsp. 2022 [12]

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były dyspepsja, krwawienie z nosa i ból głowy w grupie stosującej produkt złożony azelastyna/flutykazon, placebo i azelastynę w monoterapii. Nie odnotowano żadnych reakcji anafilaktycznych ani

przerwania terapii u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa w uwzględnionych badaniach. Nie było żadnych klinicznie powiązanych nieprawidłowości w parametrach życiowych, a badania nosa były podobne we wszystkich grupach.

Feng i wsp. 2016 [14]:

Zdarzenia niepożądane podczas terapii skojarzonej donosowym kortykosteroidem i lekiem antyhistaminowym (donosowym lub doustnym, głównie produktem złożonym azelastyna/flutykazon) obejmowały głównie przejściowy posmak w ustach, ból głowy, senność, krwawienie z nosa, erozję błony śluzowej itd. Występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie terapii skojarzonej nie różniło się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną. Żadna poważna reakcja systemowa, która wymagałaby leczenia w szpitalu, nie była związana z terapią [14].

Zhang i wsp. 2025 [19]

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że zastosowanie donosowej azelastyny/flutykazonu (w większości badań produktu złożonego) w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym gorzkiego smaku, i brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia senności, krwawienia z nosa czy miejscowego podrażnienia.

Podsumowując, wyniki badań (opracowań) wtórnych z meta-analizami jednoznacznie wskazują, że terapia alergicznego nieżytu nosa z zastosowaniem produktu złożonego azelastyna/flutykazon wiąże się z korzyściami klinicznymi, przede wszystkim w postaci redukcji nasilenia objawów nosowych względem monoterapii jedno składnikami.

PODSUMOWANIE WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH BEZ META-ANALIZY

Wyniki przeglądów systematycznych bez meta-analiz ([15], [16], [17], [18]), opartych na badaniach RCT oraz na badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej, jednoznacznie wskazują na istotne korzyści ze stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, w postaci redukcji nasilenia objawów nosowych i ocznych, a także poprawę jakości życia. W opracowaniach podkreślono szybkie rozpoczęcie działania ocenianej interwencji, po podaniu donosowym. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji jest korzystny i dobrze poznany w toku licznych badań na dużych grupach pacjentów, z typowymi dla terapii donosowych działaniami niepożądanymi, głównie miejscowymi.

PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 badań obserwacyjnych, jednoramiennych, z rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczących zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

W wyniku zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w zidentyfikowanych badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej zaobserwowano:

- istotną statystycznie (i klinicznie) szybką redukcją nasilenia objawów ANN w skali VAS względem wartości wyjściowych [20]-[22], [32]-[37], [23], [26], [25], [30];
- szybką (już od 1 dnia) i trwałą kontrolę objawów obserwowano również u pacjentów, niezależnie od fenotypu ANN (tj. sezonowego, całorocznego lub sezonowego+całorocznego ANN) lub wieku (tj. 12–17 lat, 18–65 lat, 65 lat) [32]-[37] czy współistniejącej astmy [20]-[22];
- wysokim odsetkiem pacjentów z dobrą kontrolą objawów ANN (VAS <38 mm lub VAS <50 mm) [20]-[22], [23], [32]-[37] jak i z częściową kontrolą ANN (VAS <55 mm) [32]-[37];
- istotną poprawą jakości snu, w tym odsetka pacjentów z bardzo dobrą lub dobrą jakością snu względem wartości wyjściowych, przy jednoczesnym obniżeniu odsetka chorych z bardzo złą jakością snu [26], [25], [30];
- redukcję częstości stosowania leków łagodzących objawy astmy w subpopulacji ze współistniejącą astmą, względem wartości wyjściowych [20]-[22];

- poprawę węchu w zakresie progu wyczuwalności, dyskryminacji (rozróżniania zapachów) jak również identyfikacji zapachów względem wartości wyjściowych [23];
- istotną statystycznie (i klinicznie) poprawą jakości życia w aspekcie snu, trudności w pracy/szkole, aktywności społecznej i aktywności na świeżym powietrzu względem wartości wyjściowych [20]-[22];
- poprawą jakości życia, w postaci zwiększenia odsetka pacjentów uznających swoją jakość życia za doskonałą względem wartości wyjściowych [31];
- obniżeniem odsetka pacjentów stosujących jednocześnie wiele leków względem wartości wyjściowych [31];
- obniżeniem o 25% liczby wizyt lekarskich w ciągu roku [31] i obniżeniem o 35% liczby wizyt w aptece w przeliczeniu na rok [31];
- wysokim odsetkiem (70%) pacjentów, którzy byli bardziej zadowoleni z leczenia ocenianą interwencją w porównaniu z poprzednimi terapiami [31];
- istotną redukcją ostrych zdarzeń oddechowych, redukcją domeny ryzyka kontroli astmy oraz redukcją średniej dawki stosowanych jednocześnie SABA (krótko działających leków rozszerzających oskrzela) oraz dziennej dawki wziewnych kortykosteroidów, w subpopulacji pacjentów ze współistniejącą astmą [24];
- poprawą wyglądu błony śluzowej nosa w badaniu endoskopowym, w zakresie obecności i intensywności obrzęku, wydzieliny oraz zaczerwienienia błony śluzowej nosa względem wartości wyjściowych [25];
- wyższą skutecznością względem monoterapii samymi donosowymi kortykosteroidami czy donosowymi lekami antyhistaminowymi [27]-[29].

Produkt złożony azelastyna/flutykazon był ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów; w zidentyfikowanych badaniach:

- odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym wynosił do 10,67% [32]-[37], a z działaniem niepożądanym – w zależności od badania od 0,6% [30] do 1,3% [20]-[22];
- nie odnotowano przypadków ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych [32]-[37], [25], [26], [30];
- odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń/działań niepożądanych był bardzo niski i wynosił w zależności od badania od 0,4% [32]-[37] do 0,6% [30];
- najczęściej obserwowane zdarzenia/działania niepożądane miały zazwyczaj charakter miejscowy (krwawienia z nosa, zaburzenia węchu i smaku, dyskomfort w nosie) lub prawdopodobnie częściowo związany z przebiegiem jednostki chorobowej (ból głowy, zmęczenie, kichanie, duszność, zmęczenie).

PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK/ FLUTYKAZONU PROPIONIAN

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu złożonego azelastyny chlorowodorek/ flutykazonu propionian należą 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), a także krwawienia z nosa, suchość w jamie ustnej czy ból głowy [39], [40]. Możliwe jest wystąpienie ogólnoustrojowych działań niektórych kortykosteroidów podawanych donosowo, zwłaszcza, gdy stosowane są w dużych dawkach przez dłuższy okres. W rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie osteoporozy, gdy glikokortykosteroidy podawane były donosowo przez długi czas [39]. **Należy zaznaczyć, że produkt złożony azelastyny chlorowodorek/ flutykazonu propionian są od kilkunastu lat stosowane w praktyce klinicznej, a jego profil bezpieczeństwa jest bardzo dobrze poznany w toku wieloletnich badań. Najczęściej występujące działania niepożądane mają najczęściej charakter miejscowy i/lub częściowo mają związek z rozpatrywaną jednostką chorobową.**

PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z ANALIZY KLINICZNEJ:

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 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 o dobrym profilu bezpieczeństwa, potwierdzonym w toku licznie przeprowadzonych badań.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) 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.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku [127], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration – „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0” z marca 2011 roku [129] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [130].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S));
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [127] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),

- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 15 października 2025 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie opracowań wtórnych dla wnioskowanej interwencji był ograniczony do najnowszych, opublikowanych do 10 lat wstecz (czyli opublikowanych od 2015 roku).

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej. Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 15 października 2025 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały elementy przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia opracowań wtórnych i badań pierwotnych do analizy klinicznej.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(P) populacja pacjentów (ang. Population)	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. Z uwagi na fakt, że na przestrzeni lat zmieniały się sposoby podziału alergicznego nieżytu nosa, dopuszczono włączenie badań w populacji ogólnej z alergicznym nieżytem nosa, nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dopuszczono także włączenie rejestracyjnych badań równoważności farmaceutycznej lub biorównoważności przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach.	Pacjenci w innym stanie klinicznym, dzieci < 12 roku życia.
(I) interwencja wnioskowana (ang. Intervention)	Podanie leku złożonego donosowego, zawierającego azelastynę (w postaci chlorowodoru) i flutykazon (w postaci propionianu), 137 μg / 50 μg na dawkę -jedna dawka rozpylona w każdym otworze nosowym	Podanie leku złożonego. • w innej postaci farmaceutycznej niż donosowa; • w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego [39];

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dwa razy na dobę (rano i wieczorem) czyli zgodnie z ChPL [39]. W przypadku braku badań bezpośrednio dotyczących efektywności ww. produktu złożonego Flutixon Nasa^l, dopuszczano możliwość włączenia badań pierwotnych dla stosowania złożonych leków o tym samym składzie, zawierających taką kombinację substancji czynnych.	z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego [39].
(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. Comparison)	Politerapia donosowym: - produktem złożonym olopatadyna/mometazon; - azelastyną i flutykazonem, w postaci osobnych produktów; - azelastyną i mometazonem, w postaci osobnych produktów.	Dawkowanie inne niż w dopuszczonej dawce w ChPL.
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. Outcomes)	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia zależnej od zdrowia, profilu bezpieczeństwa, biorównoważności oraz parametrów związanych ze stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich: <i>adherence, compliance, persistence</i>.	dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. Study)	- dowolne badania pierwotne, w tym badania RCT uwzględniające porównania z komparatorami i jednoramienne (>10 uczestników), w których stosowano wnioskowaną interwencję w postaci produktu złożonego, w postaci pełnotekstowych publikacji; - przeglądy systematyczne lub raporty HTA w których uwzględniano dowolne badania pierwotne, w których stosowano wnioskowaną interwencję w postaci produktu złożonego, w postaci pełnotekstowych publikacji.	- badania pierwotne: - przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; - oceniające efektywność kosztową; - przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach;; - opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA); - opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- European Medicines Agency (EMA), publikującą EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- Food and Drug Administration (FDA);

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB);
- *Health Canada*;
- *World Health Organisation (WHO)* poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *Efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *Effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 99%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych zaplanowano wykonać zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [127].

Podczas przeglądu systematycznego planowano uwzględnić wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [128], [129]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *Domain-based evaluation*) jest narzędziem dwuczęściowym, uwzględniającym siedem określonych kategorii, takich jak:

- dobór próby;
- utajenie kodu randomizacji;
- zaślepienie uczestników i personelu;
- zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego;
- niekompletne dane dotyczące wyników;
- wybiórcze publikowanie wyników;
- inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach.

Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *Low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *High risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *Unclear risk of bias*) [128].

Ocena wiarygodności badan jednoramiennych (bez grupy kontrolnej), jeśli zostaną zidentyfikowane, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [127] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów.

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [127]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu case-control). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [127], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [136] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo

tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *Publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [136].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego według autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 17.14, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);

- identyczności technologii wnioskowanej ocenianej w badaniach klinicznych do stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce;
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych.

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków () w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *Superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *Non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *Standard deviation, SD*) lub błędu standardowego (ang. *Standard error, SE*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami;
 - dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności [95% CI] lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metod przeprowadzenia badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych:

- korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB);
- ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR);
- ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (OR_{Peto});
- parametru bezwzględnego (ang. *Risk Difference*, RD)

wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$).

W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności:

- dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego;
- dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem jednego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji.

Zaokrąglenia parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego (0 przypadków danego zdarzenia klinicznego), wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, wyszukiwano odpowiednich wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

W przypadku zidentyfikowania badań obserwacyjnych dwuramiennych dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano iloraz szans (ang. *Odds Ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect® 3.

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych;
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji;
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego;
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania planowano przeprowadzić ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2016;
- StatsDirect®.

Meta-analiza oparta na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających meta-analizę badań dla analizowanej interwencji, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnej, oddzielnej meta-analizy.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [138]-[142].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [139] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [141]-[143].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywano dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie alergicznego nieżytu nosa) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [137].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią 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.

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 [144], [145], [146], [147].

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 alergeny 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 [145], [147], [148].

Co znamienne, alergiczny nieżyt nosa to najczęściej występujące schorzenie w grupie chorób alergicznych. Szacuje się, że w Polsce alergiczny nieżyt nosa występuje nawet u 22,5% osób [149]; 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% [149], [150].

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 [145].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *Intervention*) stanowi podanie leku złożonego Flutixon Nasal®, zawierającego azelastyny chlorowodorek+flutykazonu propionian (aerazol do nosa, zawiesina), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [39].

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);
- flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów [39].

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 [39].

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 [39]. Hamuje takie objawy zapalne jak: przekrwienie błon śluzowych, podrażnienia i świąd, wzmożone wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, obrzęki i nacieki komórek zapalnych.

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 [39] i może się utrzymywać nawet do 12 godzin.

Dawkowanie:

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 [39].

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 [134].

(C) Komparatory (ang. *Comparison*) – które stanowią:

- terapia skojarzona oparta na jednoczesnym podawaniu składników aktywnych leku, tj. azelastyny (nierefundowanej) i flutykazonu propionianu (refundowanego lub nierefundowanego) w politerapii czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych;
- produkt złożony donosowy zawierający olopatadynę + mometazon (nierefundowany);
- azelastyna (nierefundowanej) + mometazon (refundowany lub nierefundowany), w politerapii czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych.

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. 2.8. w APD [137]) w powyższej sytuacji niepowodzenia monoterapii INCS lub lekiem przeciwhistaminowym zalecają intensyfikację terapii poprzez stosowanie terapii skojarzonej INCS+lek przeciwhistaminowy (doustny lub donosowy). Zatem najwłaściwszymi 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 zastosowana niemiecka agencja G-Ba [156]. Spośród opcji dostępnych w Polsce możliwe do zastosowania są następujące połączenia **INCS+donosowego leku przeciwhistaminowego** [134], [131]:

- 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 [166], [167];**
- nierefundowanego produktu złożonego Ryaltris®, zawierającego olopatadynę+mometazon – analiza danych sprzedażowych z lat 2022-2024 wskazuje, że sprzedaż tego produktu sukcesywnie rośnie [154]; 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 [151];
- azelastyny (nierefundowanej) + mometazonu (refundowanego) w postaci osobnych produktów;
- azelastyny (nierefundowanej) + budezonidu (nierefundowanego) w postaci osobnych produktów;
- azelastyny (nierefundowanej) + beklometazonu (nierefundowanego) w postaci osobnych produktów.

Analiza danych z IQVIA, z kopreskrypcji preparatów donosowych zawierających donosowy lek antyhistaminowy i donosowy steryd (tzn. na podstawie analizy recept, na których przepisano jednocześnie donosowy lek antyhistaminowy i donosowy steryd w postaci dwóch osobnych produktów jednoskładnikowych) na podstawie recept wystawionych pacjentom z rozpoznaniem J30 wraz (z podkodami) wskazuje, że w latach 2023-2024 [137]:

- spośród wszystkich recept, najczęściej, bo w 96,95% przypadków przepisywano jednocześnie azelastynę + mometazon (donosowo);
- na 3,05% recept przepisywano jednocześnie azelastynę + flutykazon (donosowo);
- na żadnej z recept nie przepisano jednocześnie kombinacji azelastyna+budezonid (donosowo) czy azelastyna+beklometazon (donosowo).

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.

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 [144], [145], [147]:

- 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.

Zgodnie z obwieszczeniem 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 [134] w Polsce, w analizowanym wskazaniu refundowane są następujące produkty lecznicze jednoskładnikowe wchodzące w skład komparatorów, zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 2. Zestawienie refundowanych w Polsce produktów leczniczych jednoskładnikowych, zawierających donosowy flutykazon lub mometazon, w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (stan na październik 2025) [134].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę (2 poj po 120 dawek)	196.0, Kortykostero idy do stosowania do nosa	23,54	24,96	25,90	50%
	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową (1 poj po 120 dawek)		11,77	12,47	12,95	
	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę		11,86	12,657	12,95	
Mometasoni furoas	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę		12,53	13,28	15,11	50%
	Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę		11,72	12,42	15,11	
	Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną		10,31	10,93	15,11	
	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę		10,31	10,93	15,11	
	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę		20,63	21,87	28,60	

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. Outcome):

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 pozanosowych (ang. *Total Nonnasal Symptom Score*; TNNSS);
- zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu (ang. *Total Symptom Score*; TSS);
- 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) [132] oraz *Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products* (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr) [133] 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* [152], [153]. Podobne podejście zastosowano w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla innych leków złożonych w różnych wskazaniach [137].

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

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu.

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 17.1.3) przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Charakterystykę badań pierwotnych przedstawiono w rozdziale 17.4, opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach zamieszczono w rozdziale 17.13 a ograniczenia Analizy klinicznej jak i poszczególnych badań omówiono w rozdziale 13.

Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne] dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego donosowego: azelastyna/flutykazon) oraz komparatorów w terapii pacjentów z sezonowym lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa.

Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne uwzględniające porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon z komparatorami			
Dorośli pacjenci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym w komorze środowiskowej	Produkt złożony olopatadyna/mometazon (665 µg+25 µg/dawkę), donosowo, 2x do każdej dziurki 2x dobę vs produkt złożony olopatadyna/mometazon (665 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 1x dobę vs produkt złożony azelastyna/flutykazon (137 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę vs olopatadyna (665 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę vs placebo	Bezpośrednie	Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3]
Nierandomizowane badania kliniczne uwzględniające porównanie interwencji wnioskowanej z komparatorami			
Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym sezonowym i/lub całorocznym nieżytem nosa	Produkt złożony azelastyna/flutykazon vs produkt złożony olopatadyna/mometazon	Bezpośrednie	Fifer i wsp. 2023 [4]
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa	Produkt złożony azelastyna/flutykazon vs produkt złożony olopatadyna/mometazon	W ramach analizy podgrup	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [5] – badanie o akronimie MASK-air (wyniki zbierane w latach 2023-2024)
Randomizowane badania biodostępności produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem monoterapii jego składowymi			
2 badania biodostępności na zdrowych, dorosłych ochotnikach	Produkt złożony azelastyna/flutykazon vs flutykazon vs azelastyna	Bezpośrednie	Derendorf i wsp. 2012 [7]-[9]
2 badania biodostępności na zdrowych, dorosłych ochotnikach z populacji chińskiej	Produkt złożony azelastyna/flutykazon vs flutykazon vs azelastyna	Bezpośrednie	Qi i wsp. 2023 [6]
Badania jednoramienne dla wnioskowanej interwencji			
Pacjenci ≥12 lat z umiarkowanym lub ciężkim sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa	Produkt złożony azelastyna/flutykazon (137 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę	-	Price i wsp./van Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]
Pacjenci ≥12 lat z umiarkowanym lub ciężkim sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, donosowo, 2x dobę	-	Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/ Agache i wsp. 2018 [34]/ Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
			i wsp. 2017 [36]/ Haahr i wsp. 2019 [37]
Pacjenci dorośli z całorocznym sezonowym lub całorocznym+sezonowym alergicznym nieżytem nosa (większość z umiarkowanym lub ciężkim)	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, donosowo, 2x dobę do każdej dziurki (całkowita dawka dobową 548 µg azelastyny i 200 µg flutykazonu)	-	Klimek i wsp. 2017 [23]
Pacjenci dorośli z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa	Produkt złożony azelastyna/flutykazon	-	Canonica i wsp. 2021 [31]
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa i współistniejącą astmą	Produkt złożony azelastyna/flutykazon	-	De Jong i wsp. 2020 [24]
Pacjenci z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, donosowo, 2x dobę do każdej dziurki (całkowita dawka dobową 548 µg azelastyny i 200 µg flutykazonu)	-	Marth i wsp. 2024 [26]
Pacjenci z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, donosowo, 2x dobę do każdej dziurki	-	Kaulsay i wsp. 2018 [25]
Pacjenci z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, donosowo, 2x dobę do każdej dziurki (całkowita dawka dobową 548 µg azelastyny i 200 µg flutykazonu)	-	Stjarne i wsp. 2023 [30]
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa (najprawdopodobniej całorocznym lub sezonowym)	Dowolne leki, w tym produkt złożony azelastyna/flutykazon lub monoterapia furoinianem flutykazonu lub mometazonem, lub doustnym lekiem antyhistaminowym	-	Badanie o akronimie MASK [27]-[29]
Opracowania (badania) wtórne dla terapii skojarzonej azelastyna/flutykazon w postaci produktu złożonego			
Pacjenci w wieku ≥12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową		NMA uwzględniająca porównania pomiędzy różnymi interwencjami donosowymi, w tym azelastyna/flutykazon vs olopatadyna/mometazon vs placebo vs INCS vs INAH	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]
Pacjenci w wieku ≥12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa – przegląd systematyczny z meta-analizą		Meta-analiza uwzględniająca porównanie różnych donosowych interwencji względem placebo, w tym azelastyna/flutykazon vs placebo	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – przegląd systematyczny z meta-analizą		Meta-analiza uwzględniająca porównanie azelastyna/flutykazon vs placebo vs azelastyna	Zhong i wsp. 2022 [12]

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – przegląd systematyczny z meta-analizą		Meta-analiza uwzględniająca porównanie azelastyna+flutykazon vs placebo vs azelastyna vs flutykazon	Debbaneh i wsp. 2019 [13]
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – przegląd systematyczny z meta-analizą		Meta-analizy uwzględniające różne porównania, w tym porównanie donosowy kortykosteroid+donosowy lek antyhistaminowy (w większości badań azelastyna/flutykazon) vs placebo vs donosowy kortykosteroid vs donosowy lek antyhistaminowy	Feng i wsp. 2016 [14]
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – przegląd systematyczny z meta-analizą		Meta-analizy uwzględniające różne porównania, w tym porównanie azelastyna+flutykazon vs placebo	Zhang i wsp. 2025 [19]
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – przegląd systematyczny bez meta-analizy		Produkt złożony azelastyna/flutykazon	Klimek i wsp. 2021 [15]
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – przegląd systematyczny bez meta-analizy		Głównie produkt złożony azelastyna/flutykazon, INCS, INAH	Klimek i wsp. 2016 [16]
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – przegląd systematyczny bez meta-analizy		Produkt złożony azelastyna/flutykazon	Klimek i wsp. 2015 [17]
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – przegląd systematyczny bez meta-analizy		Produkt złożony azelastyna/flutykazon, INCS, INAH	Berger i wsp. 2015 [18]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z objawami sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa		Charakterystyka Produktu Leczniczego Flutixon Nasal®	[39]
		Ulotka dla produktu leczniczego Dymista® (azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian), o analogicznym składzie jak wnioskowana interwencja, opublikowana przez FDA	[40]
		Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	[41]
Badania w toku/nieopublikowane dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon			
Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego sezonowym lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa		Dymista® (chlorowodorek azelastyny i propionian flutykazonu) spray do nosa, 1 dawka do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie	NCT05158972 [38]

INCS – donosowe kortykosteroidy, INAH – donosowe leki antyhistaminowe H1; NMA – meta-analiza sieciowa.

5. ANALIZA RÓWNOWAŻNOŚCI FARMACEUTYCZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO FLUTIXON NASAL® WZGLĘDEM INNYCH ANALOGICZNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

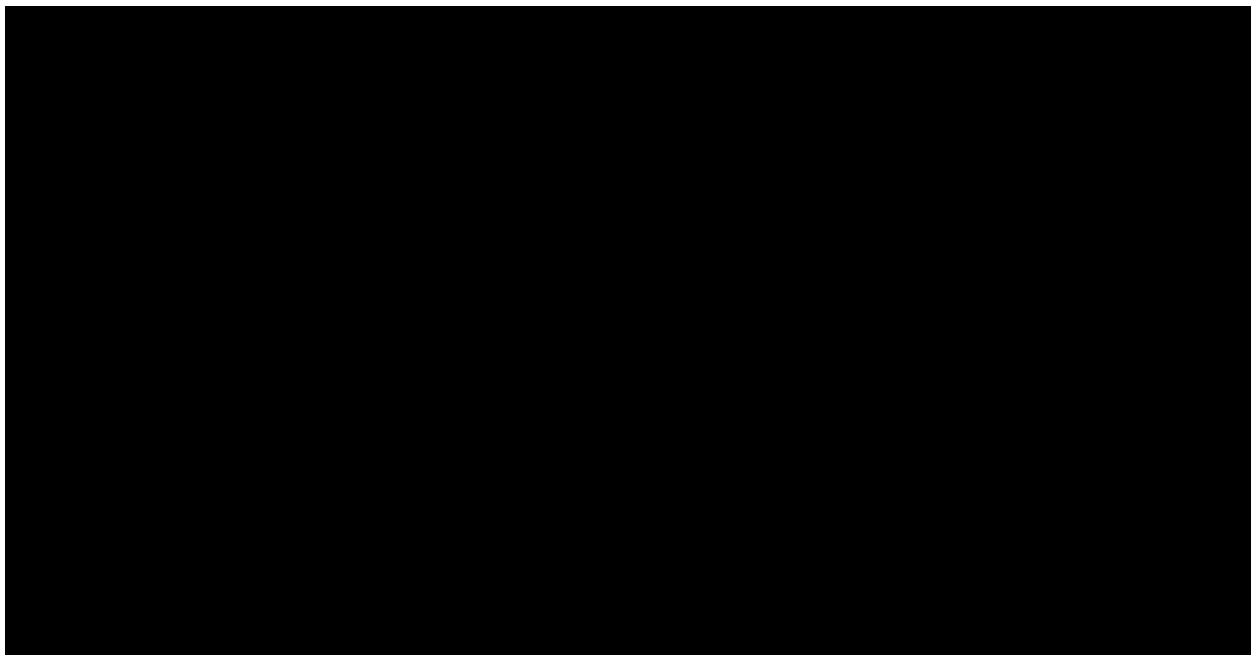
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

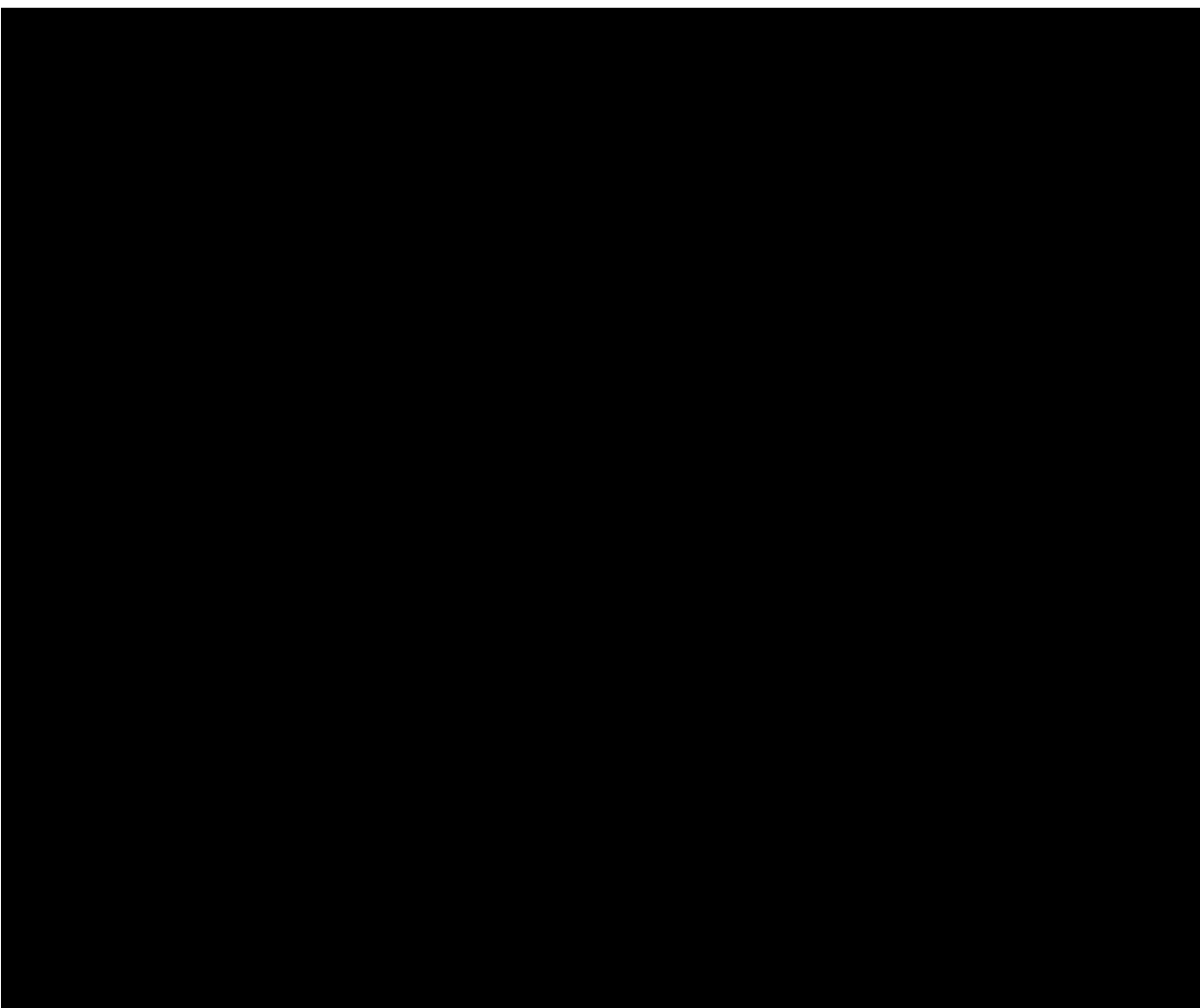
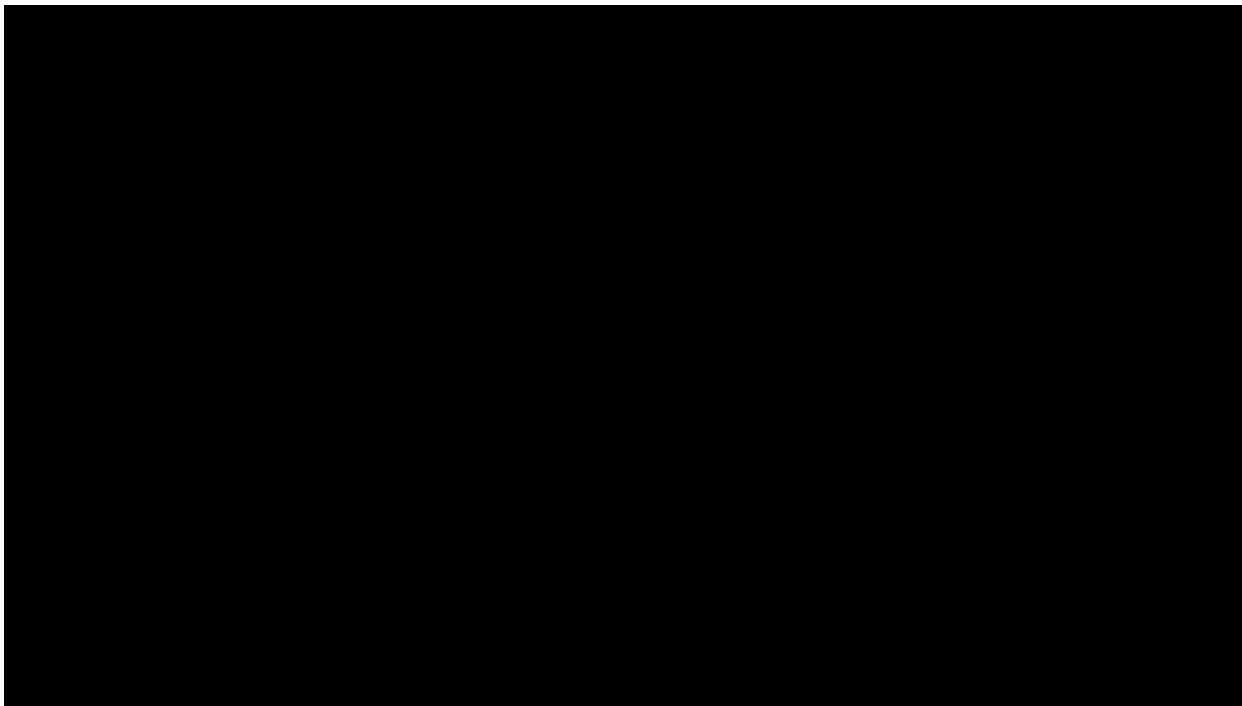
[Redacted text block]

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Centrum
HTA

[illegible]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Grupa	Wiek	Grupa A						Grupa B					
		Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek
1	1												
	2												
2	1												
	2												

Grupa	Wiek	Grupa A						Grupa B					
		Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek	Wiek
1	1												
	2												

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[illegible][illegible][illegible]

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

[REDACTED]											
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

[REDACTED]											
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

[REDACTED]											
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]		[REDACTED]							
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]

6. PORÓWNANIE PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM KOMPARATORA - PRODUKTU ZŁOŻONEGO OLOPATADYNA+MOMETAZON

W niniejszym rozdziale opisano:

- wyniki trzech zidentyfikowanych badań pierwotnych, uwzględniających bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji, tj. złożonego produktu leczniczego zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian względem komparatora – produktu złożonego zawierającego olopatadynę i mometazon: Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3], Fifer i wsp. 2023 [4], Sousa-Pinto 2025 [5];
- wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10], uwzględniającego pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji, tj. złożonego produktu leczniczego zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian względem komparatora – produktu złożonego zawierającego olopatadynę i mometazon;

w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

6.1. PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU WZGLĘDEM KOMPARATORA - PRODUKTU ZŁOŻONEGO OLOPATADYNA+MOMETAZON

6.1.1. BADANIE PATEL I WSP. 2019 (NCT03444506)

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *proof-of-concept* Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu GSP301 (produktu złożonego olopatadyna/mometazon) stosowanego raz dziennie lub dwa razy dziennie w komorze środowiskowej z narażeniem na pyłki ambrozji, względem komparatorów, w tym produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.

Do badania włączono 180 pacjentów w wieku od 18 do 65 lat z sezonowym alergicznym ANN trwającym co najmniej 2 lata w wywiadzie klinicznym, spowodowanym pyłkiem ambrozji. Badanie przeprowadzono poza sezonem pylenia ambrozji (styczeń i luty). Badanie składało się z wizyty przesiewowej, 5 wizyt w komorze ekspozycji środowiskowej (ang. *environmental exposure chamber*, EEC) (przygotowania, przed podaniem dawki, po podaniu dawki i 2 dawek w domu po 12 dniach) oraz 12 dni dawkowania w domu. Uczestnikom podawano dawki łącznie przez 14 dni. Narażenie na unoszący się w powietrzu pyłek ambrozji (średnia [SD], 3500 [500] cząstek/m³) miało miejsce przez 6 godzin w EEC podczas wizyty 2 (przygotowanie przed leczeniem), 3, 4 (przygotowanie po leczeniu) i 5. Podczas wizyty 3 uczestnicy przebywali w EEC przez 6 godzin, aby rozwinąć objawy sezonowego alergicznego nieżyty nosa, podczas których kwalifikujący się uczestnicy zostali losowo przydzieleni do następujących grup:

- grupy I stosującej produkt złożony olopatadyna/mometazon (665 µg+25 µg/dawkę), donosowo, 2x do każdej dziurki, 2x dobę, N=36;
- grupy II stosującej produkt złożony olopatadyna/mometazon (665 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 2x do każdej dziurki, 1x dobę, N=36;
- grupy III stosującej produkt złożony azelastyna/flutykazon (137 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę, N=36
- grupy IV stosującej olopatadynę (665 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę, N=36;
- grupy V, stosującej placebo, N=36.

Tabela 18. Opis metodyki badania Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3].

Opis metodyki badania	Opis
Metodyka badania	Badanie randomizowane, II fazy, podwójnie zaślepienie (technika <i>double-dummy</i>), jednoośrodkowe, prowadzone w układzie grup równoległych

Opis metodyki badania	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci w wieku od 18 do 65 lat sezonowym alergicznym ANN trwającym co najmniej 2 lata w wywiadzie klinicznym, spowodowanym pyłkiem ambrozji, u których wynik punktowego testu skórno-epitaskowego na ambrosję był pozytywny. Uczestnicy nie musieli być monoalergicznymi na pyłek ambrozji. Podczas wizyty przesiewowej (przygotowującej) (wizyta 2) uczestnicy musieli mieć minimalny iTNSS wynoszący 6 lub wyższy z 12 (w tym wynik ≥ 2 dla zatkanego nosa) w 2 lub więcej kolejnych wpisach w dzienniku; podczas wizyty randomizacyjnej (wizyta 3) uczestnicy musieli mieć minimalny iTNSS wynoszący 6 lub wyższy z 12 (w tym wynik ≥ 2 dla zatkanego nosa) w co najmniej 1 wpisie w dzienniku w ciągu pierwszych 6 godzin sesji w komorze narażenia środowiskowego.
Grupa I	Produkt złożony GSP301: olopatadyna/mometazon (665 μg +25 μg /dawkę), donosowo, 2x do każdej dziurki, 2x dobowo, N=36 (dawkowanie zgodne z ChPL Ryaltris® [161])
Grupa II	Produkt złożony GSP301: olopatadyna/mometazon (665 μg +50 μg /dawkę), donosowo, 2x do każdej dziurki, 1x dobowo, N=36.
Grupa III	Produkt złożony azelastyna/flutykazon (137 μg +50 μg /dawkę), donosowo, 2x dobowo, N=36 (dawkowanie zgodne z ChPL Flutixon Nasal® [39])
Grupa IV	Olopatadyna (665 μg /dawkę), donosowo, 2x dobowo, N=36.
Grupa V	Placebo, N=36
Okres leczenia/obserwacji	14 dni.
Oceniane punkty końcowe	Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana od wartości początkowej (wizyta 3) do końca leczenia (wizyta 4) w zakresie iTNSS po podaniu dawki produktu złożonego olopatadyny/mometazonu podawanego dwa razy dziennie i raz dziennie w porównaniu z placebo.
	Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały średnią zmianę od wartości początkowej do końcowej w przypadku leczenia iTNSS po podaniu dawki dla produktu złożonego olopatadyny/mometazonu stosowanego dwa razy dziennie i raz dziennie w porównaniu z produktem złożonym azelastyna/flutykazon i w porównaniu z olopatadyną, a także dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon i olopatadyny w porównaniu z placebo.
	Ocena początku działania zastosowanych leków: Początek działania każdego leczenia został określony na podstawie średniej zmiany od wartości początkowej w iTNSS w porównaniu z placebo po 5, 10, 15, 20, 25, 30 i 45 minutach oraz po 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 i 4 godzinach od podania pierwszej dawki badanego leczenia (w ciągu 4 godzin od podania dawki podczas wizyty 3).
	Objawy oczne (swędzenie, łzawienie lub łzawienie oczu, zaczerwienienie) oceniano na podstawie średniej zmiany od wartości początkowej (wizyta 3) do końca leczenia (wizyta 5) w badaniu iTOSS po podaniu dawki dla: GSP301 stosowanego dwa razy dziennie i raz dziennie w porównaniu z placebo, GSP301 stosowanego dwa razy dziennie w porównaniu z produktem złożonym azelastyna/flutykazon i olopatadyną oraz GSP301 stosowanego raz dziennie w porównaniu z produktem złożonym azelastyna/flutykazon i olopatadyną.
	Bezpieczeństwo monitorowano poprzez badania uszu, nosa i gardła oraz zgłaszanie zdarzeń niepożądanych (AE).
Metodyka oceny punktów końcowych	Analizy skuteczności oparto na populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), zdefiniowanej jako wszyscy zrandomizowani uczestnicy, którzy otrzymali 1 dawkę lub więcej badanego leku i ukończyli 1 ocenę skuteczności lub więcej w trakcie leczenia. Oceny bezpieczeństwa oparto na populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich uczestników, którzy otrzymali 1 dawkę lub więcej badanego leku. Zmianę od wartości początkowej w średniej wartości iTNSS po leczeniu zbadano za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA), przy czym wartość początkowa była kowariancją, a leczenie efektem stałym. Wartość początkową zdefiniowano jako średnią punktację objawów w ciągu 6 godzin w komorze ekspozycji środowiskowej podczas wizyty 3 bezpośrednio przed pierwszą dawką (dzień 1). Różnica w leczeniu, która osiągnęła $P < 0,05$, została uznana za statystycznie istotną, a różnica w leczeniu wynosząca co najmniej 0,23 jednostki w TNSS została uznana za klinicznie istotną przy użyciu metody opartej na bezpośrednim zakotwiczeniu (zdefiniowanej jako minimalna klinicznie istotna różnica). Początek działania zdefiniowano jako pierwszy z 2 kolejnych punktów czasowych po rozpoczęciu leczenia, gdy lek wykazał istotną różnicę w iTNSS w porównaniu z placebo, o ile istotna różnica utrzymywała się nadal. Początek analizowano za pomocą analizy kowariancyjnej (ANCOVA), w której wartość początkowa była zmienną współzmienną, a leczenie efektem stałym. Wartość początkową scharakteryzowano, jako średnią z 2 ostatnich punktów czasowych przed podaniem dawki podczas wizyty 3 (-1,0 i -0,5 godziny). Zmianę od wartości początkowej w średniej wartości iTOSS po leczeniu również analizowano za pomocą analizy kowariancyjnej (ANCOVA), w której wartość początkowa była zmienną współzmienną, a leczenie efektem stałym.

Na początku uczestnicy mieli umiarkowane do ciężkich objawy sezonowego ANN, ze średnią wartością iTNSS wynoszącą od 7,6 do 8,7 i średnią wartością iTOSS wynoszącą od 4,2 do 4,8. Jeden uczestnik z

grupy przyjmującej produkt złożony olopatadyny/mometazon 1 raz dziennie przerwał badanie z powodu nagłego wypadku rodzinnego, a 3 uczestników (2 w grupie stosującej produkt złożony azelastyna/flutykazon i 1 w grupie placebo) przerwało badanie z powodu nieprzestrzegania procedur badania.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono wyniki badania Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3] dla porównania wnioskowanej interwencji (grupa III) względem komparatora w zarejestrowanej dawce (grupa I).

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej

Tabela 19. Porównanie skuteczności klinicznej produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę) względem produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej [2].

Punkt końcowy	Produkt złożony, olopatadyna/ mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę)	Produkt złożony azelastyna/ flutykazon	Średnia różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]*	Wartość p*
Średnia zmiana wyniku w skali iTNSS	bd	bd	-1,09 [-2,46; 0,28]	0,12
Zmiana wyniku w skali iTNSS w poszczególnych punktach czasowych (od 5 minut do 4 godzin po podaniu leku)	bd	bd	bd	Brak istotnych statystycznie różnic
Średnia zmiana wyniku w skali iTOSS	bd	bd	bd	Brak istotnych statystycznie różnic

*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w porównaniu do produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę), w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:

- zmiany średniego wyniku nasilenia objawów nosowych w skali iTNSS (jednakże różnica pomiędzy grupami była klinicznie istotna na rzecz komparatora);
- zmiany nasilenia objawów nosowych w skali iTNSS w poszczególnych punktach czasowych po podaniu leku (od 5 minut do 4 godzin po podaniu leku);
- zmiany średniego wyniku nasilenia objawów ocznych w skali iTOSS.

Profil bezpieczeństwa

Wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia cechowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego.

Tabela 20. Porównanie bezpieczeństwa produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę), w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej [2].

Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/ Flutykazon, N=36	Produkt złożony, olopatadyna/ mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę), N=36	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^
Pacjenci z $\geq$TEAE, n (%)	9 (25,0%)	8 (22,2%)	1,13 [0,50; 2,55]	>0,05
Ból głowy, n (%)	3 (8,3%)	4 (11,1%)	0,75 [0,20; 2,81]	>0,05
Zaburzenia smaku, n (%)	1 (2,8%)	2 (5,6%)	0,50 [0,07; 3,67]	>0,05
Krwawienia z nosa, n (%)	2 (5,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,60 [0,47; 123,98]	>0,05
Wysypka, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Działania niepożądane, n (%)	5 (13,9%)	7 (19,4%)	0,71 [0,26; 1,95]	>0,05
TEAE prowadzące do przerwania badania, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-

TEAE – zdarzenie niepożądane, zaistniałe w trakcie leczenia; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w porównaniu do produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę), w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;
- bólu głowy;
- zaburzeń smaku;
- krwawienia z nosa;
- działań niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem.

W trakcie badania w żadnej z grup nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, wysypki, zgonów czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu.

6.1.2. BADANIE FIFER I WSP. 2023

Celem obserwacyjnego badania ankietowego Fifer i wsp. 2023 [4] była ocena satysfakcji i zadowolenia z leczenia dostępnymi w Australii produktami złożonymi zawierającymi INCS i INAH - produktu złożonego olopatadyna/mometazon (Ryaltris®) oraz produktu złożonego azelastyna/flutykazon (Dymista®), w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Uczestnicy zostali zrekrutowani za pośrednictwem internetowych firm panelowych specjalizujących się w próbkach populacji pacjentów i dostawców opieki zdrowotnej. Zainteresowani członkowie panelu zostali skierowani do łącza ankiety online hostowanego na platformie Forsta (oprogramowanie ankietowe), gdzie odpowiadali na serię pytań przesiewowych określających ich kwalifikowalność, zanim zostali przekierowani do arkusza informacyjnego uczestnika i formularza zgody, a następnie do głównego badania.

W badaniu wzięło udział 426 pacjentów w wieku od 18 lat z umiarkowanym lub ciężkim ANN, którzy w ciągu 12 wcześniejszych miesięcy stosowali jeden z produktów złożonych donosowych:

- azelastyna/flutykazon (N=326) lub
- olopatadyna/mometazon (N=98).

Tabela 21. Opis metodyki badania Fifer i wsp. 2023 [4].

Opis metodyki badania	Opis
Metodyka badania	Badanie obserwacyjne, w postaci ankiety on-line, prowadzone w układzie grup równoległych
Populacja	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek, którzy sami zadeklarowali stosowanie terapii produktami złożonymi azelastyna/flutykazon lub olopatadyna/mometazon
Grupa I	Produkt złożony olopatadyna/mometazon (Ryaltris®), N=98
Grupa II	Produkt złożony azelastyna/flutykazon (Dymista®), N=328.
Okres leczenia/obserwacji	Nie dotyczy, bo w ramach badania przeprowadzano ankietę – wymogiem było, aby stosowano oceniane interwencje w ciągu 12 miesięcy
Oceniane punkty końcowe	Ocena satysfakcji z leczenia raportowana przez pacjentów w ankiecie on-line; ankietę internetową obejmowała ćwiczenie <i>Anchored Best-Worst Scaling</i> (ABWS) z 11 domenami: 7 sensorycznymi (natychmiastowy smak leku, posmak leku, zapach leku, podrażnienie nosa, potrzeba kichania, kapanie z nosa/do gardła, suchość nosa/gardła) i 4 związanych z leczeniem (wygoda, szybkie działanie, czas trwania efektu i kontrola objawów ANN). ABWS obejmowało przekalowanie indywidualnych wyników <i>Best-Worst Scaling</i> przy użyciu zakotwiczonych ocen (0–10) dla najbardziej i najmniej zadowolonych/ważnych domen w celu utworzenia całkowitego indeksu satysfakcji (TSI) (0–100) do porównania między grupami.
Metodyka oceny punktów końcowych	Jednokierunkowa analiza wariancji (ANOVA) została użyta do porównania wyników TSI między uczestnikami stosującymi oceniane terapie. Wielokrotna analiza wariancji (MANOVA) została użyta do porównania różnic we wszystkich przekalowanych wynikach między uczestnikami korzystającymi z olopatadyny/mometazonu i tymi korzystającymi z azelastyny/flutykazonu.

Ogółem około dwie trzecie uczestników stanowiły kobiety (n = 293, 69%), a większość (n = 283, 66%) miała od 18 do 40 lat. Mediana wieku była taka sama dla uczestników stosujących olopatadyny/mometazon i uczestników stosujących azelastynę/flutykazon i wynosiła 31–40 lat.

Ogółem 38% (n = 162) uczestników zgłosiło, że miało tylko sezonowy ANN, podczas gdy 33% (n = 141) miało tylko całoroczny ANN, a 28% (n = 117) miało oba. Około połowa uczestników stosujących olopatadynę/mometazon (n = 48, 49%) i trzy czwarte uczestników stosujących azelastynę/flutykazon (n = 249, 76%) zgłosiło stosowanie 1 lub więcej metod leczenia w ciągu ostatniego roku. Większość uczestników stosowała swoje obecne leczenie przez okres krótszy niż rok (n = 222, 52%), przy czym odsetek w grupie olopatadynę/mometazon (n = 58, 59%) był nieco wyższy niż w grupie stosującej azelastynę/flutykazon (n = 164, 50%).

Wyniki z zakresu preferencji pacjentów

Skalowanie *Best-Worst* (BWS) wykorzystuje zdolność jednostki do niezawodnego identyfikowania skrajności („najlepszych” i „najgorszych”) w zestawie trzech lub więcej elementów w odniesieniu do kontinuum, takiego jak zadowolenie. Zadanie BWS polega na tym, że uczestnikom pokazuje się serię scenariuszy, z których każdy zawiera podzbiór atrybutów z listy głównej, gdzie *Balanced Incomplete Block Design* (BIBD) zapewnia, że wszystkie domeny są wyświetlane równą liczbą razy. Uczestnicy są proszeni o przejrzenie scenariuszy i wybranie tego, z czego są najbardziej i najmniej zadowoleni. Wyniki BWS mieszczą się w zakresie od -1 do 1 (ujemne wyniki oznaczają, że domena była wybierana jako najmniej zadowolona/ważna częściej niż najbardziej zadowolona/ważna i odwrotnie w przypadku wyników dodatnich) i są miarą względną, której nie można używać do porównywania między osobami. Naukowcy niedawno rozszerzyli metodologię BWS o wynik indeksu, który można porównywać między podgrupami (np. pacjentami), określany jako zakotwiczona skala najlepszy-najgorszy (ABWS). Budowanie indeksu obejmuje posiadanie 2 kontinuum w zadaniu BWS (satysfakcja i ważność). Wyniki BWS dla każdej domeny są obliczane dla każdego uczestnika poprzez znalezienie różnicy między liczbą razy, gdy został wybrany jako najbardziej i najmniej (zadowolony/ważny), a następnie podzielenie jej przez całkowitą liczbę razy, gdy pojawił się w trakcie ćwiczenia. Satysfakcja i ważność Wyniki BWS są przeskalowywane na podstawie absolutnych punktów zakotwiczenia (np. 0–10) ocenianych dla najbardziej zadowolonych/ważnych i najmniej zadowolonych/ważnych domen. Ważność Wyniki BWS są wykładane w celu utworzenia wag ważności. Przeskalowane wyniki satysfakcji są następnie ważone według wag ważności, co daje wynik indeksu w zakresie od 0 do 100. Wynik indeksu w bieżącym badaniu będzie określany jako Całkowity Wskaźnik Satysfakcji z Leczenia (ang. *total satisfaction index*; TSI). Po zadaniu BWS uczestnikom pokazano ich indywidualne wyniki dotyczące tego, które domeny nominowali jako najważniejsze i najmniej ważne, zidentyfikowane na podstawie maksymalnych i minimalnych wyników ważności BWS. Następnie poproszono ich o ocenę, jak ważne są te najważniejsze i najmniej ważne domeny w skali od 0 („Wcale nieważne”) do 10 („Niezwykle ważne”). Ich wyniki BWS zostały następnie przeskalowane na podstawie tego, jak ważne ocenili swoje najważniejsze i najmniej ważne domeny (tj. ich surowe wyniki ważności BWS zostały przekształcone tak, aby mieściły się w zakresie od ich minimalnych do maksymalnych ocen ważności). Podobnie, poproszono ich o ocenę domen/domen nominowanych jako najbardziej i najmniej zadowolonych w skali od 0 („Wcale

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



nieusatysfakcjonowanych”) do 10 („Całkowicie zadowolonych”), a następnie wyniki BWS zostały przeskalowane.

Tabela 22. Porównanie satysfakcji z zastosowania produktu złożonego olopatadyna/mometazon względem produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [4].

Punkt końcowy	Produkt złożony, olopatadyna/ Mometazon, N=98	Produkt złożony azelastyna/ Flutykazon, N=328	Różnica pomiędzy grupami F (1424)*	Wartość p*
Całkowity wskaźnik satysfakcji (TSI), średnia (SE)	68,26 (1,39)	62,78 (0,70)	13,70	<0,001

*wartości podane w referencji.

Wykazano, że całkowity wskaźnik satysfakcji z leczenia był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej produktem złożonym olopatadyna/mometazon względem grupy leczonej produktem złożonym azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Tabela 23. Porównanie satysfakcji z zastosowania produktu złożonego olopatadyna/mometazon względem produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [4].

Punkt końcowy (domena)	Zreskalowany wynik satysfakcji				Zreskalowany wynik ważności			
	Produkt złożony, olopatadyna/ Mometazon, N=98, Zreskalowany wynik satysfakcji, M (SE)	Produkt złożony azelastyna/ Flutykazon, N=328, Zreskalowany wynik satysfakcji, M (SE)	F (1424)	Wartość p [^]	Produkt złożony, olopatadyna/ Mometazon, N=98, Zreskalowany wynik ważności, M (SE)	Produkt złożony azelastyna/ Flutykazon, N=328, Zreskalowany wynik ważności, M (SE)	F (1424)	Wartość p [^]
Natychmiastowy smak leku	6,12 (0,62)	4,66 (0,26)	38,30	<0,001***	5,84 (0,59)	4,63 (0,26)	24,33	<0,001***
Posmak leku	5,84 (0,59)	4,21 (0,23)	41,68	<0,001***	5,59 (0,56)	4,80 (0,27)	10,12	0,002**
Zapach leku	6,31 (0,64)	5,55 (0,31)	17,26	<0,001***	5,20 (0,53)	3,41 (0,19)	42,95	<0,001***
Podrażnienie nosa	6,05 (0,61)	5,37 (0,30)	10,32	0,001***	6,08 (0,61)	5,51 (0,30)	8,58	<0,001***
Konieczność kichnięcia	6,35 (0,64)	5,52 (0,30)	17,36	<0,001***	5,88 (0,59)	4,69 (0,26)	24,35	0,004**
Wyciek z nosa/do gardła	6,20 (0,63)	4,89 (0,27)	29,96	<0,001***	6,29 (0,64)	5,43 (0,30)	19,88	<0,001***
Suchość nosa lub gardła	6,41 (0,65)	5,64 (0,31)	13,92	<0,001***	6,28 (0,63)	5,49 (0,30)	17,43	<0,001***
Wygoda (łatwość podania)	7,31 (0,74)	7,15 (0,39)	0,89	0,346	6,65 (0,67)	6,17 (0,34)	5,54	0,019*
Szybkość działania (jak szybko lek zaczyna działać)	7,55 (0,76)	7,16 (0,40)	3,30	0,070	7,35 (0,74)	7,48 (0,41)	0,59	0,444
Czas działania (jak długo działa lek)	7,30 (0,74)	6,89 (0,38)	3,67	0,056	7,34 (0,74)	7,70 (0,43)	4,11	0,043*
Kontrola objawów alergicznego nieżyty nosa	7,38 (0,75)	7,96 (0,44)	6,78	0,010**	8,00 (0,81)	8,86 (0,49)	21,64	<0,001***

[^]Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Analiza MANOVA na 11 przeskalowanych wynikach satysfakcji i 11 przeskalowanych wyników ważności wykazała statystycznie istotną różnicę między produktem złożonym olopatadyny/mometazon i azelastyna/flutykazon ($F(22, 403) = 5,84, p < 0,001$; Wilk's $\Lambda = 0,758$). Uczestnicy stosujący produkt złożony olopatadyna/mometazon mieli istotnie wyższe wyniki satysfakcji niż uczestnicy stosujący azelastyna/flutykazon w 7 z 11 domen, takich jak: natychmiastowy smak leku, posmak leku, zapach leku, podrażnienie nosa, potrzeba kichania, kapanie z nosa/do gardła i suchość nosa lub gardła. Uczestnicy stosujący azelastyna/flutykazon mieli wyższe wyniki satysfakcji w zakresie kontroli objawów ANN, ale nie było istotnych różnic w zakresie wygody, szybkości działania i czasu trwania efektu. Uczestnicy stosujący azelastynę/flutykazon mieli wyższe wyniki ważności w dwóch domenach, czasie trwania efektu i kontroli objawów ANN, podczas gdy uczestnicy stosujący olopatadynę/mometazon mieli wyższe wyniki ważności w 8 domenach: natychmiastowy smak leku, posmak leku, zapach leku, podrażnienie nosa, potrzeba kichania, kapanie z nosa/do gardła, suchość nosa lub gardła, wygoda stosowania. Nie było istotnej różnicy w domenie szybkiego działania.

Aby zbadać, w jaki sposób satysfakcja wiąże się z ważnością w każdej z tych domen, przeanalizowano luki między przeskalowanymi wynikami satysfakcji i ważności dla każdej domeny. Dodatnia luka wskazuje na większą ważność niż satysfakcja, podczas gdy ujemna luka wskazuje na większą satysfakcję niż ważność. Domeny z dodatnią luką dla olopatadyny/mometazon obejmują kontrolę objawów ANN, kapanie z nosa/do gardła, podrażnienie nosa, czas trwania efektu, podczas gdy domeny z dodatnią luką dla azelastyny/flutykazonu obejmują kontrolę objawów ANN, kapanie z nosa/do gardła, podrażnienie nosa, czas trwania efektu, szybkie działanie i posmak leku. Tam, gdzie zidentyfikowano dodatnie luki w obu grupach leczonych, uczestnicy stosujący azelastynę/flutykazon mieli większą lukę we wszystkich zidentyfikowanych domenach w porównaniu z uczestnikami stosującymi olopatadynę/mometazon. Były to kontrola objawów ANN, kapanie z nosa/do gardła, podrażnienie nosa i czas trwania efektu. W przypadku uczestników stosujących olopatadynę/mometazon zaobserwowano ujemne luki w domenach takich jak potrzeba kichania, zapach leku, natychmiastowy smak leku, suchość nosa lub gardła, wygoda i posmak leku. W przypadku uczestników stosujących azelastynę/flutykazon zaobserwowano ujemne różnice w takich obszarach, jak chęć kichania, zapach leku, natychmiastowe wyczucie smaku leku, suchość nosa lub gardła i wygoda.

Wyniki w podgrupach

Przedstawiono trendy w naszych obserwacjach; nie przeprowadzono żadnych analiz statystycznych dla tych podgrup ze względu na małą liczbę uczestników w niektórych grupach. Zaobserwowano, że wśród uczestników, którzy stosowali tylko 1 leczenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy ($n = 129$; 38,76% w grupie stosującej olopatadynę/mometazon, 61,24% w grupie stosującej azelastynę/flutykazon), uczestnicy stosujący olopatadynę/mometazon (średni TSI = 75,35, SE = 1,82) mieli wyższy wskaźnik zadowolenia z leczenia niż uczestnicy stosujący azelastynę/flutykazon (średni TSI = 62,92, SE = 1,46). Chociaż efekt ten ma podobny wzorzec do zaobserwowanego w całej populacji pacjentów poddanej analizie, wydaje

się być bardziej wyraźny. Informacje na temat tego, czy uczestnicy nie byli poddawani leczeniu przed ich obecnym leczeniem, nie były dostępne, dlatego liczba zabiegów stosowanych wcześniej w ciągu ostatnich 12 miesięcy została użyta jako wskaźnik zastępczy. Ponadto wśród uczestników z samym sezonowym ANN ($n = 162$; 36,7% w grupie stosującej olopatadynę/mometazon, 38,4% w grupie stosującej azelastynę/flutykazon), uczestnicy stosujący olopatadynę/mometazon mieli wyższy wskaźnik zadowolenia z leczenia ($TSI = 67,87$, $SE = 1,69$) niż uczestnicy stosujący azelastynę/flutykazon ($TSI = 65,75$, $SE = 1,07$). Podobnie, wśród uczestników z samym całorocznym ANN ($n = 141$; 23,5% w grupie stosującej olopatadynę/mometazon, 36,0% w grupie stosującej azelastynę/flutykazon), uczestnicy stosujący olopatadynę/mometazon ($TSI = 62,02$, $SE = 2,72$) mieli wyższy wskaźnik zadowolenia z leczenia niż uczestnicy stosujący azelastynę/flutykazon ($TSI = 61,68$, $SE = 1,20$); podobnie jak uczestnicy z jednocześnie sezonowym i całorocznym ANN (olopatadynę/mometazon $TSI = 69,34$, $SE = 2,28$; azelastynę/flutykazon $TSI = 60,19$, $SE = 1,40$).

6.1.3. SOUSA-PINTO 2025 (MASK-Air)

Celem obserwacyjnego, prospektywnego (tj. opartego na danych zbieranych prospektywnie), wieloośrodkowego badania Sousa-Pinto i wsp. 2025 (MASK-Air) [5] było porównanie różnych leków stosowanych w terapii ANN pod kątem zadowolenia pacjentów i częstości podawania w terapii skojarzonej.

Do badania włączono 1 691 pacjentów korzystających z aplikacji mobilnej MASK-air, którzy zadeklarowali ANN. Przeanalizowano wszystkie dni, w których pacjenci zgłosili stosowanie donosowych leków przeciwhistaminowych (INAH), donosowych kortykosteroidów (INCS), produktów złożonych INAH+INCS lub doustnych leków przeciwhistaminowych (OAH) oraz wypełnili poprzedniego dnia codzienny kwestionariusz monitorujący MASK-air.

Oceniono łącznie 28 177 dni zgłoszonych przez 1691 użytkowników MASK-air, w tym 6 188 dni zgłoszonych przez pacjentów stosujących produkty złożone INAH+INCS.

Tabela 24. Opis metodyki badania Sousa-Pinto i wsp. 2025 (MASK-Air) [5].

Opis metodyki badania	Opis
Metody badania	Badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe (29 krajów na całym świecie, w tym w Polsce)
Populacja	Użytkownicy aplikacji mobilnej Allergy Diary–MASK-air, dostępnej bezpłatnie w Google Play i Apple App Store; w wieku powyżej 16 lat (lub ≥ 13 lat, w zależności od wieku możliwości stosowania aplikacji cyfrowej w poszczególnych krajach) z samodeklarowanym ANN, zgłoszeni między majem 2023 r. (miesiącem, w którym rozpoczęto ocenę satysfakcji z leczenia ANN w MASK-air) a czerwcem 2024 roku
Wyodrębnione z badania subpopulacje	Wyodrębniono następujące subpopulacje pacjentów: - osoby stosujące INCS w monoterapii; - osoby stosujące INAH w monoterapii; - osoby stosujące OAH w monoterapii; - osoby stosujące produkty złożone: INAH+INCS (w tym azelastynę/flutykazon lub olopatadynę/mometazon)

Opis metodyki badania	Opis
	Za monoterapię uznawano brak zgłoszenia przez pacjentów jednoczesnego stosowania innych leków na ANN.
Okres leczenia/obserwacji	Oceniono łącznie 28 177 dni zgłoszonych przez 1 691 użytkowników MASK-air, w tym 6 188 dni zgłoszonych przez pacjentów stosujących produkty złożone INAH+INCS
Oceniane punkty końcowe	Ocena wpływu objawów ANN za pomocą czterech skal wizualno-analogowych (VAS) odnoszących się do różnych objawów (skala 0–100, gdzie wyższe wyniki oznaczają większy negatywny wpływ; pytania zadawane pacjentom: jak bardzo dokuczliwe są dzisiaj objawy ANN? Jak bardzo dokuczliwe są objawy ze strony nosa? Jak bardzo dokuczliwe są objawy ze strony oczu? Jak bardzo dokuczliwe są objawy astmy? Jak bardzo jesteś zadowolony z leczenia nieżyty nosa, które zastosowałeś dzisiaj?)
	Codzienne stosowanie leków na ANN (dostępne na listach leków na receptę i bez recepty w poszczególnych krajach) - porównano leki pod kątem ryzyka ich stosowania w leczeniu skojarzonym
	Poziom zadowolenia z leczenia ANN oceniano za pomocą skali VAS (skala 0–100, gdzie wyższe wyniki oznaczają wyższy poziom zadowolenia)
Metody oceny punktów końcowych	Zbudowano wieloczynnikowe modele regresji, aby porównać różne klasy leków na ANN (a także poszczególne leki pomiędzy sobą) pod względem (i) poziomu satysfakcji z leczenia (mierzonego za pomocą skali wizualno-analogowej [„satysfakcja VAS”]) oraz (ii) szansy na stosowanie leków w skojarzeniu

Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono wyniki badania Sousa-Pinto i wsp. 2025 [5] odnoszące się do porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon.

Tabela 25. Porównanie satysfakcji (w skali VAS*) z zastosowania produktu złożonego olopatadyna/mometazon oraz produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [5].

Terapia	Monoterapia, mediana (P25-P75), n	Stosowanie jednocześnie innych leków, mediana (P25-P75), n	Monoterapia vs stosowanie jednocześnie innych leków, mediana (skorygowany współczynnik) [wartość p]
Azelastyna/flutykazon	82 (67–91) [2694]	72 (19–90) [3208]	–2,37 (–3,62; –1,12) [$< 0,001$]
Olopatadyna/mometazon	90 (77–95) [140]	55 (21–76) [146]	–2,32 (–7,77; 3,13) [0,404]

*wyższy wynik oznacza wyższą satysfakcję z leczenia.

Zaobserwowano trend na korzyść produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon, wskazujący na wyższą satysfakcję z leczenia w przypadku stosowania tych opcji jednocześnie z innymi lekami na ANN, natomiast w przypadku stosowania produktów złożonych w monoterapii zaobserwowano nieznaczny trend na korzyść produktu złożonego olopatadyna/mometazon. Jednocześnie podczas stosowania produkt złożony azelastyna/flutykazon

zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą satysfakcję uczestników, w porównaniu ze stosowaniem tej interwencji w terapii skojarzonej z innymi lekami. W przypadku produktu złożonego olopatadyna/mometazon nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem w monoterapii a terapii skojarzonej (a jedynie trend na korzyść monoterapii).

Tabela 26. Wyniki wieloczynnikowych modeli regresji porównujących produkt złożony azelastyna/flutykazon z produktem złożonym olopatadyna/mometazon, względem poziomu zadowolenia w skali wizualno-analogowej (VAS) i prawdopodobieństwa stosowania każdego leczenia w leczeniu skojarzonym, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [5].

Terapia	Skorygowana różnica w satysfakcji z leczenia w skali VAS [95% CI] (wartość p)	Skorygowany OR [95% CI] (wartość p)- szansa na stosowanie wraz z innymi produktami na ANN
Azelastyna/flutykazon vs Olopatadyna/mometazon	2,47 [-2,18; 7,12] (0,298)	1,31 [0,56, 3,04] (p= 0,526)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy produktami złożonymi azelastyna/flutykazon a olopatadyna/mometazon w zakresie satysfakcji z leczenia czy szansy na stosowanie w terapii skojarzonej z innymi lekami, w populacji pacjentów z ANN.

6.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU WZGLĘDEM KOMPARATORA - PRODUKTU ZŁOŻONEGO OLOPATADYNA+MOMETAZON

Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową (NMA) Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10] było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania donosowych kortykosteroidów (INCS), donosowych leków antyhistaminowych (INAH) oraz skojarzenia INCS+INAH w postaci produktów złożonych w leczeniu sezonowego i całorocznego alergicznego nieżyty nosa. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA-NMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Network Meta-Analyses).

Kluczowe informacje o założeniach i metodach przeprowadzenia przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10].

Kryterium	Opis
Przeszukane bazy danych	MEDLINE, Embase, Web of Science i Cochrane Central Register of Controlled Trials. Przeszukano również ręcznie clinicaltrials.gov, zbiór danych badań klinicznych GSK i AstraZeneca Clinical Trials Webs. Ostatnie przeszukiwanie przeprowadzono we wrześniu 2023 roku.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu	- badanie randomizowane, w układzie grup równoległych, dotyczące leków stosowanych donosowo w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa; - badania, w których oceniano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych raportowanych przez pacjentów: Total Nasal Symptom Score (TNSS), Total Ocular Symptom Score (TOSS), Total Symptom Score (TSS), lub Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ); - włączano badania RCT z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 2 tygodnie w przypadku sezonowego i 4 tygodnie w przypadku całorocznego alergicznego nieżytu nosa; - oceniane interwencje obejmowały: INCS, INAH, INCS+INAH w postaci produktu złożonego; - włączano badania porównujące ww. interwencje donosowe pomiędzy sobą lub względem placebo; - nie wykluczano badań ze względu na język, datę publikacji czy status.
Ocena ryzyka błędu systematycznego i pewności dowodów	Przeprowadzona z zastosowaniem narzędzia Cochrane (RoB). Pewność dowodów (CoE) dla każdego wyniku skuteczności oceniano przy użyciu zmodyfikowanego podejścia GRADE do metaanalizy sieciowej
Sposób raportowania punktów końcowych	Oceniane wyniki skuteczności (TNSS, TOSS i RQLQ) stanowią ciągłe punkty końcowe, opisane przy użyciu średnich ($\pm$ odchylenie standardowe) wartości wyjściowych i zmian od wartości wyjściowych. Oceniane wyniki bezpieczeństwa (rozwój co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego [AE] i wycofania z powodu AE) raportowano jako częstości bezwzględne i względne. Analizy przeprowadzono przy użyciu pakietów netmeta i rjags oprogramowania R.
Meta-analiza sieciowa	Zastosowano model efektów losowych w przypadku porównania zarówno ciągłych jak i dychotomicznych punktów końcowych. W przypadku ciągłych punktów końcowych wynik porównania przedstawiono, jako średnią różnicę w zmianie względem wartości wyjściowych. W przypadku dychotomicznych punktów końcowych obliczano RR (współczynnik ryzyka, ang. <i>risk ratio</i>). Osobne meta-analizy przeprowadzono dla całorocznego i sezonowego alergicznego nieżytu nosa. Meta-analizę sieciową przeprowadzono z zastosowaniem podejścia Bayesowskiego. Dla każdej interwencji obliczano ponadto wartość p (p-score), który określa prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną (wyższy wynik p – wyższe prawdopodobieństwo).

Ogólnie w przeglądzie uwzględniono 167 badań pierwotnych, opisanych z 366 publikacjach. Mediana odsetka kobiet we włączonych badaniach wynosiła 59,3% (percentyl 25-percentyl 75 = 47,3–64,3%), podczas gdy mediana średniego wieku wynosiła 35,3 lat (percentyl 25-percentyl 75 = 31,6–37,8). W zdecydowanej większości badań brali udział pacjenci z objawami umiarkowanymi–ciężkimi alergicznego nieżytu nosa, a mediana wyjściowego TNSS w badaniach wynosiła 8,2 (percentyl 25-percentyl 75 = 6,5–9,1).

Podczas gdy większość badań miała niskie ryzyko błędu systematycznego w przypadku „zaślepienia oceny wyników” i „kompletności danych wyników”, kilka badań miało niejasne ryzyko błędu systematycznego w przypadku „generowania losowej sekwencji” i „ukrycia kodu alokacji” (informacje na temat tych aspektów często nie były odpowiednio raportowane w uwzględnionych badaniach). Dziedziny najczęściej klasyfikowane, jako obciążone wysokim ryzykiem błędu systematycznego obejmowały „selektywne raportowanie” i „niekompletne dane wyników”. Odsetek porównań o wysokiej

lub umiarkowanej pewności dowodów był wyższy, gdy porównania przeprowadzono według klasy leków, niż według poszczególnych leków.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono wyniki przeglądu odnoszące się do porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami, oraz poglądowo względem placebo i każdego ze składników produktu złożonego stosowanego w monoterapii tj. azelastyny i flutykazonu.

W przypadku wyników skuteczności i biorąc pod uwagę poszczególne leki, produkt złożony azelastyna/flutykazon wykazał najwyższą wartość p dla TNSS i TOSS u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, podczas gdy furoinian flutykazonu był związany z najwyższym wynikiem p w RQLQ (zarówno w całorocznym jak i sezonowym alergicznym nieżycie nosa). Biorąc pod uwagę klasy leków, z wyjątkiem TOSS w całorocznym alergicznym nieżycie nosa, najwyższe wyniki p zaobserwowano dla stałych kombinacji INAH+INCS, które wykazały znacząco lepsze wyniki w porównaniu z INCS i INAH w odniesieniu do TNSS i TOSS w sezonowym alergicznym nieżycie nosa.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa

W NMA w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa uwzględniono:

- 27 badań, w których raportowano TNSS, w których uczestniczyło 9242 pacjentów;
- 4 badania, w których raportowano TOSS, w których uczestniczyło 981 pacjentów;
- 15 badań, w których raportowano RQLQ, w których uczestniczyło 5047 pacjentów.

Niemniej jednak nie zidentyfikowano odpowiednich badań dla azelastyny/flutykazonu.

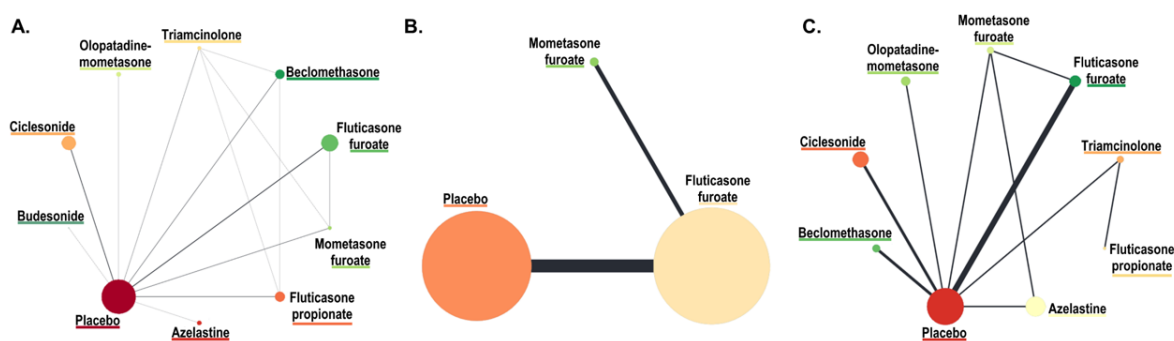


Figura 1. Sieci NMA dla (A) całkowitego wyniku objawów nosowych (TNSS), (B) całkowitego wyniku objawów ocznych (TOSS) i (C) kwestionariusza jakości życia z pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa (RQLQ). Grubość linii łączących poszczególne interwencje jest proporcjonalna do liczby badań pierwotnych, rozmiary węzłów są proporcjonalne do liczby uczestników, a kolory węzłów i podkreślenia tekstu odzwierciedlają rangi p-score interwencji (wyższe rangi p-score są oznaczone na zielono, a niższe rangi na czerwono) [10].

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa

W NMA w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa uwzględniono:

- 82 badania, w których raportowano TNSS, w których uczestniczyło 32 873 pacjentów;
- 24 badania, w których raportowano TOSS, w których uczestniczyło 13 143 pacjentów;
- 34 badania, w których raportowano RQLQ, w których uczestniczyło 32 873 pacjentów.

NMA dla TNSS w przypadku poszczególnych leków wykazała wysoką heterogeniczność ($I^2 = 63,6\%$) i znaczną niespójność ($p < 0,001$), co zaobserwowano również w analizach wrażliwości. Wszystkie aktywne metody leczenia wiązały się z istotną poprawą wyniku TNSS w porównaniu z placebo. W przypadku NMA dla TOSS w przypadku poszczególnych leków nie wykazała istotnej niespójności ($p = 0,128$) i nie stwierdzono heterogeniczności (0%). NMA dla poszczególnych leków w zakresie RQLQ wykazała niską heterogeniczność ($I^2 = 25,4\%$), ale znaczną niespójność ($p < 0,001$). Niespójność przestała być istotna, gdy wykluczono badania z wysokim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.

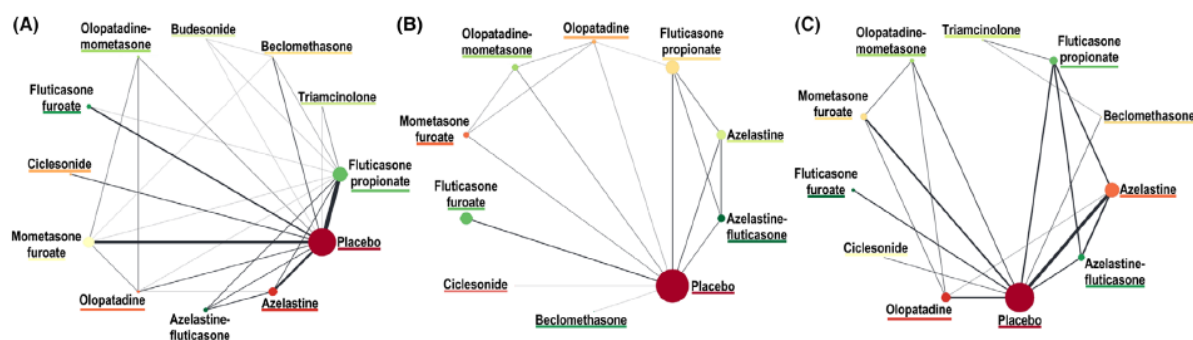


Figura 2. Sieci NMA dla (A) całkowitego wyniku objawów nosowych (TNSS), (B) całkowitego wyniku objawów ocznych (TOSS) i (C) kwestionariusza jakości życia z pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa (RQLQ). Grubość linii łączących poszczególne interwencje jest proporcjonalna do liczby badań pierwotnych, rozmiary węzłów są proporcjonalne do liczby uczestników, a kolory węzłów i podkreślenia tekstu odzwierciedlają rangi p-score interwencji (wyższe rangi p-score są oznaczone na zielono, a niższe rangi na czerwono) [10].

NMA dla TNSS wykazała, że wszystkie aktywne metody leczenia w populacji pacjentów z sezonowym ANN były związane ze znaczną poprawą TNSS w porównaniu z placebo. Ponadto azelastyna/flutykazon, furoinian flutykazonu i propionian flutykazonu były istotnie statystycznie skuteczniejsze niż azelastyna, cyklezonid, furoinian mometazonu i olopatadyna. Z drugiej strony olopatadyny/mometazon skutkowała istotną poprawą TNSS w porównaniu z azelastyną i olopatadyną. Ponadto azelastyna/flutykazon wykazywała prawdopodobieństwo $>50\%$ klinicznie istotnej poprawy TNSS w porównaniu z azelastyną, beklometazonem, furoinianem mometazonu i olopatadyną. Większość porównań (64%) została sklasyfikowana jako o umiarkowanej pewności.

NMA dla TOSS wykazała, że wszystkie aktywne metody leczenia, za wyjątkiem cyklezonidu, były związane ze znaczną poprawą TOSS w porównaniu z placebo. Ponadto azelastyna/flutykazon

wykazywała >50% prawdopodobieństwo skutkowania klinicznie istotnymi lepszymi wynikami w porównaniu z cyklozonidem, furoinianem mometazonu, olopatadyną i olopatadyną/mometazonem. NMA dla jakości życia ocenianej w kwestionariuszu RQLQ wykazała, że wszystkie aktywne metody leczenia, były związane ze znaczną poprawą RQLQ w porównaniu z placebo. Azelastyna/flutykazon wiązała się z >50% prawdopodobieństwem powodowania klinicznie istotnej poprawy RQLQ w porównaniu z azelastyną, beklometazonem, cyklozonidem, furoinianem mometazonu, olopatadyną i olopatadyną/mometazonem.

Tabela 28. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem komparatorów oraz monoterapii i placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].

Porównanie	MD [95% CI]	Wartość p*
TNSS		
Olopatadyna/mometazon vs azelastyna/flutykazon	0,24 [-0,26; 0,75]	>0,05
Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	-0,73 [-1,04; -0,42]	<0,05
Furoinian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,19 [-0,21; 0,59]	>0,05
Propionian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,21 [-0,10; 0,52]	>0,05
Placebo vs azelastyna/flutykazon	1,54 [1,25; 1,84]	<0,05
TOSS		
Olopatadyna/mometazon vs azelastyna/flutykazon	0,20 [-0,08; 0,48]	>0,05
Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	-0,23 [-0,39; -0,07]	<0,05
Furoinian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,16 [-0,04; 0,37]	>0,05
Propionian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,28 [0,12; 0,44]	<0,05
Placebo vs azelastyna/flutykazon	0,70 [0,55; 0,86]	<0,05
Jakość życia - RQLQ		
Olopatadyna/mometazon vs azelastyna/flutykazon	0,19 [-0,02; 0,40]	>0,05
Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	-0,37 [-0,49; 0,29]	>0,05
Furoinian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	-0,04 [-0,26; 0,18]	>0,05
Propionian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,11 [-0,03; 0,24]	>0,05
Placebo vs azelastyna/flutykazon	0,70 [0,58; 0,83]	<0,05

*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy produktem złożonym azelastyna/flutykazon a komparatorem – olopatadyną/mometazonem w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, w zakresie:

- zmiany nasilenia objawów nosowych w skali TNSS;
- zmiany nasilenia objawów ocznych w skali TOSS;
- jakości życia w kwestionariuszu RQLQ.

Wnioskowana interwencja była istotnie statystycznie skuteczniejsza względem:

- placebo w zakresie zmiany nasilenia objawów nosowych w skali TNSS, ocznych w skali TOSS oraz jakości życia w kwestionariuszu RQLQ;
- azelastyny w zakresie zmiany nasilenia objawów nosowych w skali TNSS i ocznych w skali TOSS;
- propionianu flutykazonu w zakresie zmiany nasilenia objawów ocznych w skali TOSS.

Tabela 29. Wyniki meta-analizy dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem komparatora w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa – wartości p-score* [10].

Wartości p-score	TNSS	TOSS	RQLQ
Azelastyna/flutykazon	0,939	0,954	0,921
Olopatadyna/mometazon	0,743	0,638	0,644

*wyższa wartość oznacza wyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą opcją.

W każdym z ocenianych punktów końcowych azelastyna/flutykazon miała wyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą opcją terapeutyczną, w porównaniu z olopatadyną/mometazonem w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa

W NMA w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa uwzględniono:

- 38 badań, w których raportowano odsetek pacjentów w co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym, w których uczestniczyło 12 527 pacjentów;
- 37 badań, w których raportowano odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, w których uczestniczyło 12 6221 pacjentów.

Niemniej jednak nie zidentyfikowano odpowiednich badań dla azelastyny/flutykazonu.

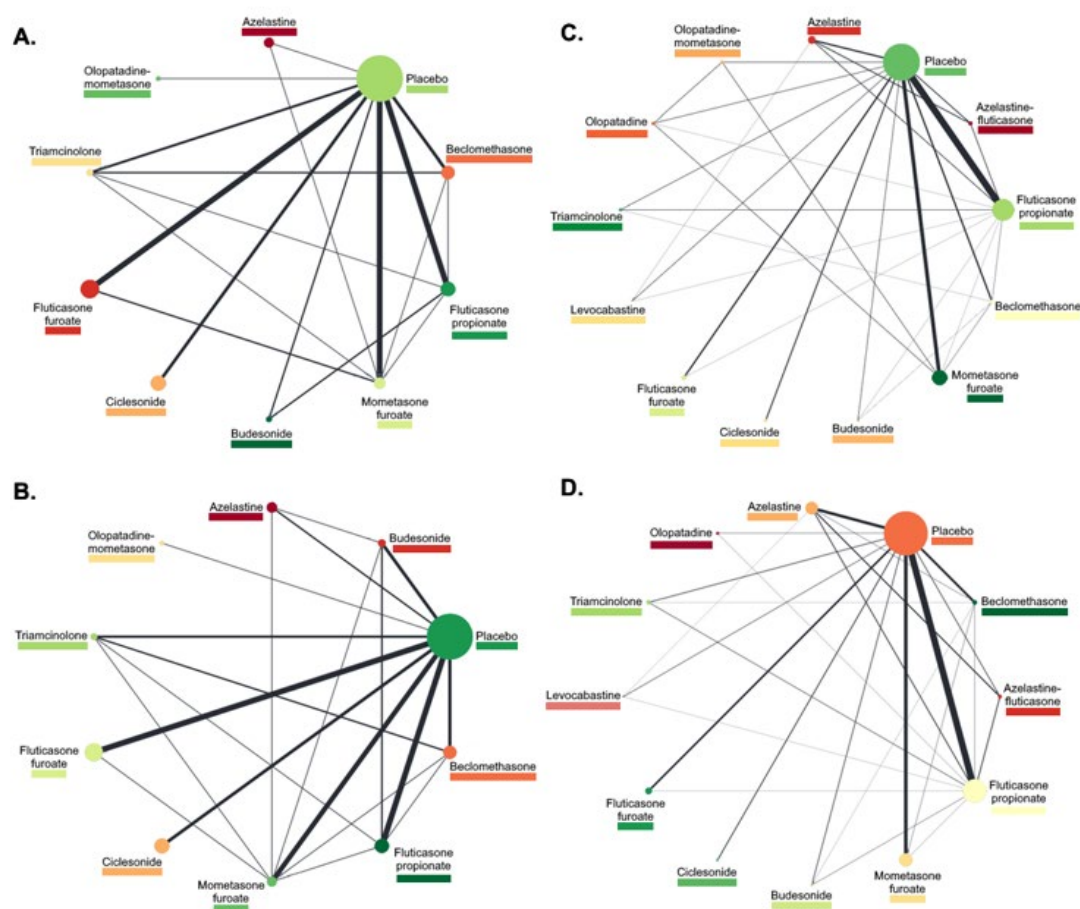


Figura 3. Figura 4. Sieci NMA dla co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (A – pacjenci z całorocznym nieżytem nosa, C- pacjenci z sezonowym nieżytem nosa) i przerwania badania z powodu zdarzenia niepożądanego (B – pacjenci z całorocznym nieżytem nosa, D- pacjenci z sezonowym nieżytem nosa). Grubość linii łączących poszczególne interwencje jest proporcjonalna do liczby badań pierwotnych, rozmiary węzłów są proporcjonalne do liczby uczestników, a kolory węzłów i podkreślenia tekstu odzwierciedlają rangi p-score interwencji (wyższe rangi p-score są oznaczone na zielono, a niższe rangi na czerwono) [10].

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa

W NMA w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa uwzględniono:

- 89 badań, w których raportowano odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym, w których uczestniczyło 33 125 pacjentów;
- 89 badań w których raportowano odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, w których uczestniczyło 33 125 pacjentów.

W NMA dotyczącym ryzyka jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dla poszczególnych leków stwierdzono istotną niespójność ($p = 0,025$) wraz z umiarkowaną heterogenicznością ($I^2 = 46,1\%$). Wykluczenie badań z wysokim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego wiązało się z nieistotną

statystycznie niespójnością. Azelastyna i azelastyna/flutykazon wiązały się również z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż większość INCS.

W NMA z zakresu ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych leków nie wykryto heterogeniczności ($I^2 = 0\%$), a niespójność nie była istotna ($p = 0,998$). Żadna z aktywnych interwencji nie wiązała się z istotnie statystycznie wyższą częstością przerwania leczenia w porównaniu z placebo.

Tabela 30. Wyniki meta-analizy z zakresu bezpieczeństwa dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem komparatorów oraz monoterapii i placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].

Porównanie	RR [95% CI]	Wartość p*
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane		
Olopatadyna/mometazon vs azelastyna/flutykazon	0,75 [0,49; 1,14]	>0,05
Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	1,02 [0,77; 1,36]	>0,05
Furoinian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,53 [0,36; 0,77]	<0,05
Propionian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,52 [0,39; 0,69]	<0,05
Placebo vs azelastyna/flutykazon	0,52 [0,39; 0,69]	<0,05
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych		
Olopatadyna/mometazon vs azelastyna/flutykazon	-	-
Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	1,33 [0,60; 2,93]	>0,05
Furoinian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,42 [0,13; 1,34]	>0,05
Propionian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	0,67 [0,30; 1,49]	>0,05
Placebo vs azelastyna/flutykazon	0,78 [0,37; 1,67]	>0,05

*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy produktem złożonym azelastyna/flutykazon a:

- azelastyną, furoinianem flutykazonu, propionianem flutykazonu, placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, w zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych;
- olopatadyną/mometazonem i azelastyną w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, w zakresie ryzyka jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

Zastosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w porównaniu z furoinianem flutykazonu, propionianem flutykazonu oraz placebo.

Tabela 31. Wyniki meta-analizy z zakresu bezpieczeństwa dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon i komparatora w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa – wartości p-score* [10].

Wartości p-score	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane
Azelastyna/flutykazon	0,062
Olopatadyna/mometazon	0,266

*wyższa wartość oznacza wyższe prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszą opcją.

Azelastyna/flutykazon miała niższe prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną (pod względem ryzyka jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych), w porównaniu z olopatadyną/mometazonem w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.

7. PORÓWNANIE PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM TERAPII SKOJARZONEJ AZELASTYNY CHLOROWODORKIEM I FLUTYKAZONU PROPIONIANEM W POSTACI OSOBNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efekty stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, podawanego donosowo, względem komparatora – tj. azelastyny i flutykazonu stosowanego w skojarzeniu, ale w postaci osobnych donosowych produktów leczniczych, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale przedstawiono:

- wyniki badań biodostępności i dyspozycji produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian (Dymista®) względem azelastyny chlorowodorku i flutykazonu propionianu stosowanych w osobnych, dostępnych na rynku preparatach, w populacji zdrowych ochotników: Derendorf i wsp. 2012 [7]-[9] oraz Qi i wsp. 2023 [6];
- analizę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem badań randomizowanych zidentyfikowanych w czasie przeglądu systematycznego dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon i komparatora.

7.1. ANALIZA BIODOSTĘPNOŚCI PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM OSOBNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH AZELASTYNY CHLOROWODOREK LUB FLUTYKAZONU PROPIONIAN

7.1.1. BADANIE DERENDORF I WSP. 2012

Celem dwóch badań randomizowanych, otwartych, jednoośrodkowych, w układzie grup skrzyżowanych opisanych w referencji Derendorf i wsp. 2012 [7]-[9] było określenie biodostępności azelastyny chlorowodoru i flutykazonu propionianu (FP) w nowym produkcie złożonym w postaci sprayu do nosa MP 29-02 w porównaniu z produktami na bazie MP29-02 zawierającymi wyłącznie azelastynę (MP29-02-AZE-mono), flutykazonu propionian (MP29-02-FP-mono) oraz dostępnymi na rynku pojedynczymi produktami azelastyny i FP (Astelin® i FP Boehringer-Ingelheim; FP-BI). Badania przeprowadzono na grupie zdrowych, dorosłych ochotników.

W badaniu 1 podawano 200 µg FP w postaci MP29-02 (czyli produktu złożonego z azelastyny chlorowodoru i FP), MP29-02-FP-mono lub FP-BI. W badaniu 2 podawano 548 µg azelastyny w postaci MP29-02 (czyli produktu złożonego z azelastyny chlorowodoru i FP), MP29-02-AZE-mono lub Astelin®. Każda dawka składała się z dwóch rozpyleń/nozdrze. Stężenie FP w surowicy i azelastyny w osoczu śledzono przez 24 (FP) i 120 godziny (azelastyna) i kwantyfikowano za pomocą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). Stężenie maksymalne (C_{max}) i całkowite narażenie UC (0, t ostatniego) porównano między metodami leczenia za pomocą analizy wariancji.

Podsumowanie metodologii z obu badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Opis metodyki badań opisanych w referencji Derendorf i wsp. 2012 [7].

Opis metodyki badania	Opis
Metodyka badania	Dwa badania randomizowane, otwarte, jednoośrodkowe (ośrodek w Niemczech), prowadzone w układzie grup skrzyżowanych, złożone z trzech okresów, sześciusekwencyjne (podejście do testowanej hipotezy: <i>badanie biodostępności/farmakokinetyki</i>). Każde z badań składało się z 3 okresów, w których podawano jednokrotnie dawkę każdego z produktów.
Populacja	Zdrowi uczestnicy płci męskiej i żeńskiej, niepalący, w wieku 18–45 lat (po N=30 w każdym z badań)
Badanie 1 – schemat leczenia	W badaniu tym porównano MP29-02, nowy produkt złożony w postaci aerozolu do nosa o stężeniu 0,1% azelastyny chlorowodoru i 0,0365% flutykazonu propionianu z dwoma różnymi produktami flutykazonu propionianu (FP) w postaci pojedynczej substancji. Formuła FP w postaci pojedynczej substancji na bazie MP29-02 bez azelastyny (MP29-02-FP-mono) i dostępny na rynku produkt porównawczy (FP-BI, FP Nasal Spray, Boehringer Ingelheim/Roxane Laboratories).
Badanie 2 – schemat leczenia	W badaniu tym porównano MP29-02, nowy produkt złożony w postaci aerozolu do nosa o stężeniu 0,1% azelastyny chlorowodoru i 0,0365% flutykazonu propionianu z dwoma różnymi produktami azelastyny będącymi pojedynczymi preparatami, tj. formułą opartą na MP29-02 bez FP (MP29-02-AZE-mono) i dostępnym na rynku komparatorem (Astelin®, Meda Pharmaceuticals, Somerset, NJ, USA).

Opis metodyki badania	Opis
Okres leczenia/obserwacji	Po jednym podaniu (po jednej dawce) przydzielonej terapii w każdym z 3 okresów badania. Okresy badania rozdzielono przerwami na wypłukiwanie wynoszącymi co najmniej 10 dni
Badanie 1 - oceniane punkty końcowe	Pobrano seryjne próbki krwi do analizy farmakokinetycznej FP w surowicy przed podaniem dawki oraz 8, 15, 30, 45 min, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 i 24 godz. po podaniu leku badanego w każdym z okresów leczenia. Chociaż średni okres półtrwania w fazie końcowej FP po podaniu dożylnym wynosi 7,8 godz., czas trwania zastosowanego harmonogramu pobierania próbek FP wynoszący 24 godz. uznano za wystarczający do scharakteryzowania formuły w postaci aerozolu do nosa, ze względu na oczekiwane bardzo niskie narażenie ogólnoustrojowe i po rozważeniu opublikowanych dowodów, że stężenia FP w surowicy/osoczu po donosowym podaniu FP można było wykryć dopiero po 4 godz. od podania dawki. Stąd 24-godzinne pobieranie próbek uwzględniało już znacząco poprawioną czułość zastosowanego testu LC-MS/MS z dolną granicą oznaczalności (LLOQ) wynoszącą 0,25 pg ml⁻¹. Punkt czasowy zerowy (0 min) dla pobierania próbek do badania farmakokinetyki po podaniu dawki zdefiniowano jako czas zakończenia drugiego rozpylenia do drugiego nozdrza. Parametry farmakokinetyczne: C_{max} – maksymalne stężenie leku w surowicy; T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi; T_{1/2} – okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji; AUC (0-ostatniego czasu) czyli pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku od czasu zero do ostatniej oceny. Eliminacja. Ocena profilu bezpieczeństwa
Badanie 2 - oceniane punkty końcowe	Pobrano seryjne próbki krwi do analizy farmakokinetycznej azelastyny w osoczu przed podaniem dawki oraz 15, 30 min, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 i 120 godz. po podaniu leku badanego. Harmonogram pobierania próbek do badań farmakokinetyki dla azelastyny został oparty na dostępnych dowodach, że średni okres półtrwania azelastyny w osoczu wynosi około 20 godz. Ocena profilu bezpieczeństwa
Metodyka oceny punktów końcowych	W badaniu 1 stężenia w surowicy oznaczano ilościowo za pomocą specyficznej i wysoce czułej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) z dolną granicą oznaczalności (LLOQ) wynoszącą 0,25 pg ml⁻¹ i zatwierdzonym zakresem stężeń FP do 50 pg ml⁻¹. Współczynniki zmienności międzytestowej próbek kalibracyjnych wahały się od 1,69 do 7,87%, a dokładność od 98,9 do 101,2%. W badaniu 2 Stężenia w osoczu oznaczano ilościowo za pomocą specyficznego i wysoce czułego testu LC-MS/MS z LLOQ wynoszącym 2,0 pg ml⁻¹ i zatwierdzonym zakresem stężeń azelastyny do 1000 pg ml⁻¹. Współczynniki zmienności międzytestowej próbek kalibracyjnych wahały się od 1,60 do 4,96%, a dokładność od 93,2 do 103,2%. W przypadku obu badań analizy ze wszystkich okresów badanego uczestnika wykonano w jednym cyklu analitycznym. Dane dotyczące stężenia leku w czasie dla każdego pacjenta analizowano standardowymi, niekompartimentowymi metodami farmakokinetycznymi. Parametry PK obliczono przy użyciu zweryfikowanego oprogramowania opartego na programie Excel (FUNCALC 3, 2003) (ItemS5). W celu porównania charakterystyki ekspozycji produktu na FP i azelastyny, C_{max} i AUC (0,t ostatniego) uznano za główne zmienne wyników PK do oceny szybkości i stopnia wchłaniania. Analizę wszystkich zmiennych PK przeprowadzono na populacji zgodnej z protokołem badania (PP), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów bez większych odstępstw od protokołu o potencjalnym znaczeniu dla analiz PK. Zakres akceptacji 50–200% dla Testu: Wskaźniki referencyjne podstawowych parametrów farmakokinetycznych (PK) uznano za odpowiednie i wstępnie określone w protokołach badania. Obliczenia mocy miały na celu określić wystarczającą wielkość próby, aby osiągnąć 80% mocy dla porównania AUC MP29-02 z MP29-02-FP-mono i MP29-02-AZE-mono, odpowiednio, zakładając tym samym prawdziwy współczynnik leczenia wynoszący 130% i współczynnik zmienności (CV) wynoszący 60%. W tym scenariuszu obliczono wielkość próby 24 osób dla każdego badania, aby osiągnąć 80% mocy. Aby uwzględnić potencjalne wypadnięcia i odporność w przypadku odchylenia od tych założeń, w sumie 30 osób zostało zrandomizowanych do każdego badania.

Badanie 1:

Trzydziestu uczestników poddano randomizacji i wystawiono na działanie co najmniej jednej dawki leku badanego. Dwóch uczestników przedwcześnie przerwało badanie, jeden z powodu pozytywnego wyniku badania przesiewowego na obecność narkotyków, a inny wycofał zgodę na udział w badaniu. Dwudziestu ośmiu uczestników ukończyło wszystkie trzy okresy badania. Dziewięciu z nich nie zakwalifikowało się do analizy PP z powodu zaobserwowanych problemów z samodzielnym podawaniem leku co najmniej raz (dwóch w przypadku MP29-02, trzech w przypadku MP29-02-FP-mono, czterech w przypadku FP-BI). Ponieważ technika dawkowania może mieć wpływ na wyniki PK, analiza PK wykorzystała populację PP składającą się z 19 uczestników, a dane dotyczące bezpieczeństwa obejmowały 30 uczestników.

Badanie 2:

Trzydziestu uczestników poddano randomizacji, a wszyscy uczestnicy ukończyli trzy okresy badania. Czterech uczestników wykluczono z analizy zgodnej z protokołem badania (PP) z powodu odstępstw od protokołu, które mogą mieć znaczenie dla analiz PK. U dwóch uczestników stwierdzono problemy z podawaniem, a u dwóch stwierdzono miejscowe objawy nosowe, które mogą mieć wpływ na miejscowe wchłanianie. Wyniki farmakokinetyki odnoszą się do populacji PP składającej się z 26 uczestników, a dane dotyczące bezpieczeństwa dotyczą 30 uczestników.

Farmakokinetyka

Tabela 33. Porównanie farmakokinetyki propionianu flutykazonu pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [7].

Parametr	MP29-02 (produkt złożony azelastyna+flutykazon)	MP29-02-FP-mono*	FP BI†
AUC(0,t końcowy) (pg ml-1 h)	N=19	N=19	N=19
Średnia geometryczna (zakres)	61,9 (26,2–144,7)	65,7 (27,9–187,2)	37,9 (20,8–89,2)
CV (%)	52,1	54,6	47,0
Średnia arytmetyczna (SD)	70,1 (36,5)	74,0 (40,4)	41,5 (19,5)
T_{max} (godz.)	N=19	N=19	N=19
Mediana (zakres)	1,00 (0,25–2,50)	0,75 (0,50–2,50)	1,00 (0,50–3,00)
Średnia (SD)	0,98 (0,50)	0,99 (0,49)	1,13 (0,59)
C_{max} (pg ml-1)	N=19	N=19	N=19
Średnia geometryczna (zakres)	9,6 (5,3–18,2)	10,5 (5,7–27,4)	6,1 (3,0–16,0)
CV (%)	37,7	50,2	48,6
Średnia arytmetyczna (SD)	10,3 (3,88)	11,7 (5,85)	6,7 (3,23)
T_{1/2} (godz.)	N=16	N=19	N=18
Mediana (zakres)	10,0 (6,2–30,8)	13,0 (8,6–26,8)	14,0 (7,0–100,4)
Średnia (SD)	13,6 (7,5)	14,6 (5,6)	20,6 (21,9)
CL/F (l/godz.)	N=16	N=19	N=18
Średnia geometryczna (zakres)	2265,0 (1124,0–5673,2)	2278,4 (922,1–4247,7)	3380,5 (816,3–7059,3)
CV (%)	51,8	43,7	50,8

Parametr	MP29-02 (produkt złożony azelastyna+flutykazon)	MP29-02-FP-mono*	FP BI†
Średnia arytmetyczna (SD)	2534,7 (1313,3)	2512,3 (1097,3)	3935,4 (1997,4)

*Formuła MP29-02 bez azelastyny; †Boehringer-Ingelheim/Roxane Laboratories. AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w czasie; Cmax – maksymalne stężenie leku w surowicy; Tmax – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi; $T^{1/2}$ – okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, CV – współczynnik zmienności wyznaczony za pomocą testu ANNOVA; CL/F – eliminacja.

Tabela 34. Badanie 1: analiza statystyczna głównych wyników farmakokinetycznych: estymatory punktowe Cmax i AUC (0, t końcowy) dla propionianu flutykazonu dla MP29-02 (produkt złożony azelastyna/flutykazon): MP29-02-FP-mono i MP29-02: FP-BI [7].

Porównanie	AUC(0, t końcowy) [PP]		Cmax [PP]	
	PE (%)	90% CI	PE (%)	90% CI
MP29-02 (produkt złożony azelastyna+flutykazon): MP29-02-FP-mono*	93,55	[83,60; 104,68]	91,01	[82,53; 100,37]
MP29-02 (produkt złożony azelastyna+flutykazon): FP BI†	161,13	[137,13; 189,34]	157,43	[132,48; 187,09]

*Formuła MP29-02 bez azelastyny; †Boehringer-Ingelheim/Roxane Laboratories. AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w czasie; Cmax – maksymalne stężenie leku w surowicy; PE – estymator punktowy.; PP – populacja zgodna z protokołem badania.

Badanie 1:

Stężenia flutykazonu propionianu (FP) można było określić ilościowo w ciągu 24 godzin po podaniu dawki, z jednym wyjątkiem u jednego pacjenta (Clast po 12 godzinach po zastosowaniu FP-BI). Stężenia w surowicy przed podaniem dawki były niższe niż dolna granica oznaczalności (LLOQ) we wszystkich okresach u wszystkich pacjentów, co jest zgodne z odpowiednim odstępem między wypłukiwaniem leku między badanymi metodami leczenia. Wszystkie metody leczenia skutkowały szybką absorpcją FP z błony śluzowej nosa, a mediana wartości Tmax wynosiła 1,0 godziny po podaniu dawki. Profile FP w surowicy były podobne po MP29-02 (produkt złożony azelastyna+flutykazon) i MP29-02-FP-mono. Odpowiednie średnie geometryczne wartości Cmax wynosiły 9,6 i 10,5 pg ml⁻¹, a odpowiadające im średnie wartości AUC (0, t końcowy) wynosiły 61,9 i 65,7 pg ml⁻¹ h. Szczytowa i całkowita ogólnoustrojowa ekspozycja na FP po zastosowaniu FP-BI dostępnego na rynku była nieco niższa, ze średnimi geometrycznymi dla Cmax wynoszącymi 6,1 pg ml⁻¹ i AUC (0,t końcowy) wynoszącymi 37,9 pg ml⁻¹ godz. Pomimo tej różnicy liczbowej, maksymalna ekspozycja na FP była ogólnie niska, wskazując na ogólnie bardzo ograniczoną ogólnoustrojową biodostępność FP dla wszystkich badanych metod leczenia. Profile średniego stężenia FP w surowicy w czasie wykazały szybki początkowy wzrost, który osiągnął szczyt około 45 minut po podaniu dawki, z dyskretnym przejściowym drugim szczytem około 1 godziny 15 minut po podaniu, konsekwentnie odnotowanym dla wszystkich produktów [7].

Profil stężenia w czasie dostępnego na rynku leku porównawczego zawierającego flutykazonu propionian (FP-BI) można odróżnić od leczenia opartego na MP29-02 (tj. produktem złożonym azelastyna+flutykazon), ze stale niższymi stężeniami we wszystkich punktach czasowych w ciągu pierwszych 8 godzin po podaniu dawki. Jednak od 12 godzin po podaniu dawki nie zauważono żadnych istotnych różnic między żadnym z leków. Krzywe średniego stężenia w czasie wykazały wyraźny trójwykładniczy spadek stężeń FP w surowicy z utrzymującym się spadkiem bardzo niskich stężeń

resztkowych (w większości przypadków w zakresie od około 3,0 do 0,5 pg ml⁻¹) od 12 godzin po podaniu dawki. Ta długa faza końcowej dyspozycji FP nie została uchwycona i opisana w poprzednich badaniach przy użyciu mniej czułych testów, a zatem stanowi nieoczekiwane odkrycie. W związku z tym u wielu osób ekstrapolowana frakcja wartości AUC(0,∞) przekroczyła wartość odcięcia 20% całkowitego AUC. Dlatego też AUC (0, t końcowy) wybrano do oszacowania całkowitej ekspozycji na lek. Wskaźniki C_{max} i AUC (0, t końcowy) (i odpowiadające im 90% CI) dla MP29-02 (produkt złożony): MP29-02-FP-mono i wskazują na równoważną ekspozycję. Odpowiednie wskaźniki MP29-02 (produkt złożony): FP-BI wskazują na różnicę około 60% dla maksymalnej i całkowitej średniej ekspozycji na FP [7].

Tabela 35. Porównanie farmakokinetyki azelastyny chlorowodoru pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [7].

Parametr	MP29-02 (produkt złożony azelastyna+flutykazon)	MP29-02-AZE-mono**	Astelin®†
AUC(0, t końcowy) (pg ml⁻¹ h)	N=26	N=26	N=26
Średnia geometryczna (zakres)	3487,0 (1 466,7–11 430,7)	3 476,4 (1 608,2–9 163,9)	3 270,9 (1 299,3–8 647,1)
CV (%)	56,7	46,5	53,7
Średnia arytmetyczna (SD)	3 949,2 (2 238,0)	3 821,2 (1 774,7)	3 696,6 (1 986,4)
T_{max} (godz.)	N=26	N=26	N=26
Mediana (zakres)	0,50 (0,25–12,0)	0,50 (0,25–12,0)	0,38 (0,25–8,0)
Średnia (SD)	2,30 (3,42)	1,65 (2,70)	1,74 (2,66)
C_{max} (pg ml⁻¹)	N=26	N=26	N=26
Średnia geometryczna (zakres)	180,9 (85,7–363,5)	169,7 (68,1–307,2)	164,6 (52,1–388,4)
CV (%)	38,3	33,2	40,7
Średnia arytmetyczna (SD)	194,5 (74,4)	179,7 (59,6)	178,3 (72,6)
T_{1/2} (godz.)	N=26	N=26	N=26
Mediana (zakres)	22,4 (13,2–45,8)	23,2 (15,4–77,1)	25,2 (13,7–39,7)
Średnia (SD)	25,1 (8,7)	25,4 (11,9)	24,7 (6,9)
CL/F (l/godz.)	N=26	N=26	N=26
Średnia geometryczna (zakres)	149,5 (40,8–349,5)	148,7 (41,5–323,6)	158,7 (51,1–393,7)
CV (%)	47,4	44,3	46,5
Średnia arytmetyczna (SD)	168,1 (79,6)	164,7 (73,0)	178,3 (83,0)

*Formuła MP29-02 bez flutykazonu; † Meda Pharmaceuticals. AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie leku w czasie; C_{max} – maksymalne stężenie leku w surowicy; T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi; T_{1/2} – okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji; CV – współczynnik zmienności; CL/F – eliminacja.

Tabela 36. Badanie 2: analiza statystyczna głównych wyników farmakokinetycznych: estymatory punktowe C_{max} i AUC (0, t końcowy) dla azelastyny chlorowodoru dla MP29-02 (produkt złożony azelastyna/flutykazon): MP29-02-AZE-mono i MP29-02: Astelin [7].

Porównanie	AUC(0, t końcowy) [PP]		C _{max} [PP]	
	PE (%)	90% CI	PE (%)	90% CI
MP29-02 (produkt złożony azelastyna+flutykazon): MP29-02-AZE-mono*	98,82	[90,96; 107,37]	102,67	[92,12; 114,44]
MP29-02 (produkt złożony azelastyna+flutykazon): Astelin†	105,50	[95,60; 116,43]	107,26	[92,56; 124,30]

*Formuła MP29-02 bez flutykazonu; † Meda Pharmaceuticals. AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie leku w czasie; C_{max} – maksymalne stężenie leku w surowicy; PE – estymator punktowy; PP – populacja zgodna z protokołem badania.

Badanie 2:

Profile średniego stężenia w czasie wszystkich preparatów zawierających azelastyną były zasadniczo identyczne. Podobnie jak w przypadku FP, stężenia azelastyny w osoczu przed podaniem dawki były niższe od LLOQ we wszystkich okresach u wszystkich pacjentów i są zgodne z odpowiednim czasem trwania odstępów wypłukiwania. Szybkość wchłaniania była bardzo szybka, a początkowe stężenia szczytowe występowały 15 minut po podaniu dawki, po czym następował przejściowy spadek. Wartości mediany Tmax były stale odnotowywane dla wszystkich metod leczenia w czasie krótszym niż 0,5 godziny. Nieco niższe wtórne szczyty stężeń obserwowano 2 godziny po podaniu dawki, po czym następował dalszy przejściowy spadek stężeń azelastyny w osoczu. Wreszcie, trzecie szczyty obserwowano 6 godzin po podaniu dawki. Wyniki analizy ANOVA faktycznie potwierdzają równoważną maksymalną ogólnoustrojową i całkowitą ekspozycję na azelastynę pod względem Cmax i AUC (0,t końcowy) w porównaniu MP29-02 (produkt złożony azelastyna+flutykazon) z obydwojema pojedynczymi produktami zawierającymi azelastynę w postaci chlorowodoru [7].

Profil bezpieczeństwa

Wszystkie badane produkty były dobrze tolerowane. Nie było żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych ani przedwczesnych przerw terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Wszystkie zgłoszone miejscowe i ogólne zdarzenia niepożądane były przejściowe, samoograniczające się i o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Podsumowując, nie stwierdzono interakcji azelastyny chlorowodoru i flutykazonu propionianu w produkcie złożonym MP29-02. Biodostępność azelastyny była podobna dla MP29-02 (produktu złożonego) i jednoskładnikowego produktu leczniczego Astelin®, dostępnego również w Polsce. Maksymalna i całkowita ekspozycja na FP była wyższa dla produktów na bazie MP29-02 w porównaniu z FP-BI. Stężenia FP były ogólnie bardzo niskie we wszystkich produktach badawczych i nie sugerowały klinicznie istotnych różnic dotyczących bezpieczeństwa ogólnoustrojowego.

7.1.2. BADANIE QI I WSP. 2023

Celem dwóch badań randomizowanych, otwartych, jednośrodkowych, w układzie grup skrzyżowanych opisanych w referencji Qi i wsp. 2023 [6] było potwierdzenie braku interakcji farmakokinetycznej między azelastyną i flutykazonem w produkcie złożonym azelastyna+flutykazon (MP-AzeFlu). Drugorzędnym celem była ocena parametrów farmakokinetycznych produktu złożonego azelastyna+flutykazon w porównaniu z dostępnymi komercyjnie monoskładnikami tj. azelastyną a także flutykazonem. Badania przeprowadzono na grupie zdrowych, dorosłych ochotników w Chinach.

W badaniu 1 uczestnikom podawano azelastynę w postaci MP-AzeFlu (czyli produktu złożonego z azelastyny chlorowodoru i FP), samej azelastyny w postaci aerozolu do nosa MP-AzeFlu (137 µg/aplikację) lub z aerozolu do nosa z azelastyną (dostępnego w sprzedaży) (137 µg/aplikację). Każda dawka składała się z dwóch rozpyleń/nozdrze. W badaniu 2 uczestnikom podawano flutykazon w postaci MP-AzeFlu (czyli produktu złożonego z azelastyny chlorowodoru i FP), sam flutykazon w aerozolu do nosa w postaci MP-AzeFlu (50 µg/dawkę) lub aerozolu do nosa z flutykazonem dostępnego w sprzedaży) (50 µg/dawkę). Przeanalizowano parametry przekształcone metodą logarytmu naturalnego: AUC (0-tł końcowy), AUC (0-∞) i Cmax.

Podsumowanie metodologii z obu badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Opis metodyki badań opisanych w referencji Qi i wsp. 2023 [6].

Opis metodyki badania	Opis
Metodyka badania	Dwa badania randomizowane, otwarte, jednośrodkowe (ośrodek w Chinach), prowadzone w układzie grup skrzyżowanych, złożone z trzech okresów, sześciusekwencyjne (podejście do testowanej hipotezy: <i>badanie biodostępności/farmakokinetyki</i>). Każde z badań składało się z 3 okresów, w których podawano jednokrotnie dawkę każdego z produktów.
Populacja	Zdrowi uczestnicy płci męskiej i żeńskiej, niepalący, w wieku 18–45 lat (po N=30 w każdym z badań)
Badanie 1 – schemat leczenia	Każdy uczestnik samodzielnie zaaplikował sobie cztery dawki (dwie do każdego nozdrza) donosowo, co stanowiło pojedynczą dawkę azelastyny wynoszącą 548 µg (4 × 137 µg/aplikację) z aerozolu do nosa w postaci produktu złożonego MP-AzeFlu (chlorowodorek azelastyny 137 µg i propionian flutykazonu 50 µg/aplikację), z azelastyny w postaci samej w aerozolu do nosa MP-AzeFlu (137 µg/aplikację) lub z aerozolu do nosa z azelastyną (dostępnego w sprzedaży) (137 µg/aplikację).
Badanie 2 – schemat leczenia	Każdy uczestnik samodzielnie zaaplikował sobie cztery dawki (dwie do każdego nozdrza) donosowo, co stanowiło pojedynczą dawkę flutykazonu wynoszącą 200 µg (4 × 50 µg/dawkę) z aerozolu do nosa z produktu złożonego MP-AzeFlu (chlorowodorek azelastyny 137 µg i propionian flutykazonu 50 µg/dawkę), samego flutykazonu w aerozolu do nosa MP-AzeFlu (50 µg/dawkę) lub aerozolu do nosa z flutykazonem dostępnego w sprzedaży) (50 µg/dawkę).
Okres leczenia/obserwacji	Po jednym podaniu (po jednej dawce) przydzielonej terapii w każdym z 3 okresów badania. Okres obserwacji do 21 dni po ostatniej dawce.
Badanie 1 - oceniane punkty końcowe	Próbki krwi (1 × 6 ml) pobrano od każdego pacjenta w ciągu 30 minut przed podaniem dawki (0 h) oraz w odstępach 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 i 120 godzin po podaniu dawki. Parametry farmakokinetyczne: Cmax – maksymalne stężenie leku w surowicy; Tmax – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi; T1/2 - okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji; AUC (0-ostatniego czasu) czyli pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku od czasu zero do ostatniej oceny. Eliminacja.
	Ocena profilu bezpieczeństwa
Badanie 2 - oceniane punkty końcowe	Próbki krwi (1 × 6 ml) pobrano od każdego uczestnika w ciągu 30 minut przed podaniem dawki (0 godzin) oraz po podaniu dawki: 8, 15, 30, 45 minutach, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 i 36 godzinach. W trakcie badania pobrano około 306 ml krwi od każdego uczestnika w celu wykonania badań farmakokinetycznych.
	Ocena profilu bezpieczeństwa
Metodyka oceny punktów końcowych	Pojedyncze dawki parametrów farmakokinetycznych dla azelastyny i flutykazonu obliczono przy użyciu technik niekompartментowych. Analizy statystyczne parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono przy użyciu procedury modeli mieszanych (PROC MIXED) oprogramowania SAS (SAS Institute, Cary, NC). Przeanalizowano parametry przekształcone logarymicznie: AUC (0-tł końcowy), AUC (0-∞) i Cmax. Testy

Opis metodyki badania	Opis
	przeprowadzono w celu analizy statystycznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych i określenia stosunku interwencji testowanej do referencyjnej dla parametrów farmakokinetycznych przy użyciu średnich najmniejszych kwadratów. Skonstruowano 90% przedziały ufności. Maksymalne stężenie we krwi (C_{max}) i odpowiadający mu czas maksymalnego stężenia (t_{max}) zidentyfikowano poprzez wizualną inspekcję danych. Stałą szybkości eliminacji (λ_z) określono jako nachylenie regresji liniowej lub końcową logarytmiczno-liniową część krzywej stężenie-czas. Końcowy okres półtrwania (t_{1/2}) obliczono na 0,693/λ_z. Obszar pod krzywą stężenia w czasie (AUC od zera do ostatecznego wykrywalnego stężenia azelastyny) określono za pomocą kombinacji liniowych i logarytmicznych metod trapezowych z ekstrapolacją do nieskończoności (AUC_∞). Dane z populacji zgodnej z protokołem badania, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów bez większych odstępstw od protokołu o potencjalnym znaczeniu dla analiz PK, wykorzystano w analizie farmakokinetycznej i statystycznej azelastyny i flutykazonu. Łącznie zrekrutowano 24 uczestników pozwoliło osiągnąć 95% moc i przedział ufności 90% całkowicie pomiędzy 50% a 200%, zakładając prawdziwy współczynnik leczenia AUC (0-t końcowy) i C_{max} dla interwencji badanej/produktu referencyjnego nie wyższy niż 125% i współczynnik zmienności (CV) nie wyższy niż 50%. 30 osób zostało zrandomizowanych, aby uwzględnić do 20% potencjalnych osób, które zrezygnowały z badania. Wielkość próby w tym badaniu została wybrana tak, aby była porównywalna z tą zastosowaną w podobnym i już przeprowadzonym badaniu wśród rasy białej (Derendorf i wsp. 2012 [7]). Osoby, które nie ukończyły badania (osoby, które zrezygnowały z badania), nie zostały zastąpione. Oszacowanie wielkości próby było takie samo dla obu badań.

Badanie 1 - farmakokinetyka

Tabela 38. Porównanie farmakokinetyki (biodostępności) azelastyny pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [6].

Parametr	MP-AzeFlu (produkt złożony azelastyna+flutykazon)		Azelastyna w nośniku MP-AzeFlu		Azelastyna dostępna w sprzedaży	
	N	Geometryczna średnia LS Średnia arytmetyczna (%CV)	N	Geometryczna średnia LS Średnia arytmetyczna (%CV)	N	Geometryczna średnia LS Średnia arytmetyczna (%CV)
AUC(0, t końcowy) (pg*h/mL)	22	5575,17 6205,83 (53,8%)	22	5585,04 6132,09 (50,7%)	22	5618,21 6181,46 (49,2%)
AUC_{0-∞} (pg*h/mL)	22	6137,03 7065,42 (63,0%)	22	6127,50 6935,05 (58,4%)	22	6158,66 6997,59 (56,9%)
C_{max} (pg/mL)	22	275,75 300,36 (38,2%)	22	283,91 310,85 (44,5%)	22	300,04 319,90 (36,3%)
t_{1/2} (godz.)**	22	35,77 (17,84)	22	32,69 (14,39)	22	33,295 (14,487)
t_{max} (godz.)*	22	0,25 (0,25-1,00)	22	0,25 (0,25-2,00)	22	0,25 (0,25-8,00)
CL/f (l/godz.)	22	89,29 99,58 (43,6%)	22	89,43 98,30 (39,7%)	22	88,98 98,82 (43,1%)

*Mediana (min-max); **Średnia arytmetyczna (± SD). CV – współczynnik zmienności; LS – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów; AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie leku w czasie; C_{max} – maksymalne stężenie leku w surowicy; T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi; T_{1/2} - okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, CL/f – eliminacja.

Tabela 39. Porównanie farmakokinetyki (biodostępności) azelastyny (548 µg (4 × 137 µg/spray do nosa) pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [6]; populacja zgodna z protokołem badania.

Parametr	Porównanie MP-AzeFlu (produkt złożony azelastyna+flutykazon) vs azelastyna w nośniku MP-AzeFlu		Porównanie MP-AzeFlu (produkt złożony azelastyna+flutykazon) vs azelastyna dostępna w sprzedaży	
	Stosunek średnich LS (produkt testowany vs referencyjny)	90% CI (N=23)	Stosunek średnich LS (produkt testowany vs referencyjny)	90% CI (N=23)
AUC(0, t końcowy)	101,09%	95,55; 106,95%	100,29%	94,31; 106,66%
AUC_{0-∞}	101,59%	96,24; 107,25%	100,76%	94,60; 107,32%
C_{max} (pg/mL)	99,44%	86,94; 113,74%	93,14%	81,47; 106,48%

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w czasie; C_{max} – maksymalne stężenie leku w surowicy; LS – średnia liczona metoda najmniejszych kwadratów.

Porównanie podstawowych parametrów farmakokinetycznych pomiędzy produktem złożonym MP-AzeFlu (azelastyna+flutykazon) i azelastyną w nośniku MP-AzeFlu wykazało, że wartości średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% CI) dla AUC (0–t końcowy), AUC 0–∞ i C_{max} wynosiły odpowiednio: 101,09% (95,55–106,95%), 101,59% (96,24–107,25%) i 99,44% (86,94–113,74%). Porównanie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy MP-AzeFlu (azelastyna+flutykazon) i azelastyną (dostępną w sprzedaży) wykazało, że wartości średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% CI) dla AUC (0–t końcowy), AUC 0–∞ i C_{max} wynosiły odpowiednio: 100,29% (94,31–106,66%), 100,76% (94,60–107,32%) i 93,14% (81,47–106,48%). Wszystkie obliczone 90% CI mieściły się w zdefiniowanym marginesie równoważności od 50,00% do 200,00%, a nawet w granicach 80,00%–125,00%.

Badanie 1 – bezpieczeństwo

Piętnastu (15) z 30 (50%) pacjentów doświadczyło 22 zdarzeń niepożądanych w trakcie badania. Spośród 22 zdarzeń niepożądanych 13 uznano za zdarzenia niepożądane niebędące zdarzeniami zaistniałymi w trakcie leczenia, ponieważ zgłoszono je ponad 6 dni po ostatnim podaniu badanego produktu. Mało prawdopodobne, aby wszystkie zdarzenia niepożądane były związane z podaniem badanych leków. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem.

Badanie 2 - farmakokinetyka

Tabela 40. Porównanie farmakokinetyki (biodostępności) flutykazonu pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [6].

Parametr	MP-AzeFlu (produkt złożony azelastyna+flutykazon)		Flutykazon w nośniku MP-AzeFlu		Flutykazon dostępny w sprzedaży	
	N	Geometryczna średnia LS Średnia arytmetyczna (%CV)	N	Geometryczna średnia LS Średnia arytmetyczna (%CV)	N	Geometryczna średnia LS Średnia arytmetyczna (%CV)
AUC(0, t końcowy) (pg*h/mL)	23	68,81 79,09 (54,1%)	23	111,90 143,49 (90,1%)	23	81,77 97,96 (68,3%)
AUC_{0-∞} (pg*h/mL)	20	95,92 109,08 (51,7%)	23	132,77 166,11 (84,8%)	22	100,30 119,57 (67,2%)
C_{max} (pg/mL)	23	10,51 12,14 (59,4%)	23	18,44 22,93 (72,7%)	23	12,01 14,89 (79,9%)
t_{max} (godz.)*	23	0,75 (0,25 – 2,50)	23	0,75 (0,50-2,00)	23	0,75 (0,25-2,50)
t_{1/2} (godz.)**	20	20,32 (7,13)	23	16,25 (5,40)	22	17,88 (6,48)
CL/f (l/godz.)	20	2085,01 2374,22 (52,8%)	23	1506,27 1789,77 (56,0%)	22	1993,98 2306,71 (51,6%)

*Mediana (min-max); **Średnia arytmetyczna (± SD). CV – współczynnik zmienności; LS – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów; AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w czasie; C_{max} – maksymalne stężenie leku w surowicy; T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi; T_{1/2} – okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, CL/F – eliminacja.

Tabela 41. Porównanie farmakokinetyki (biodostępności) flutykazonu (200 µg (4 × 50 µg/spray do nosa) pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [6]; populacja zgodna z protokołem badania.

Parametr	Porównanie MP-AzeFlu (produkt złożony azelastyna+flutykazon) vs Flutykazon w nośniku MP-AzeFlu		Porównanie MP-AzeFlu (produkt złożony azelastyna+flutykazon) vs Flutykazon dostępny w sprzedaży	
	Stosunek średnich LS (produkt testowany vs referencyjny)	90% CI (N=23)	Stosunek średnich LS (produkt testowany vs referencyjny)	90% CI (N=23)
AUC(0, t końcowy)	61,38%	54,27; 69,42%	83,48%	69,81; 99,82%
AUC_{0-∞}	72,96%	61,15; 87,05%	100,19%	87,34-114,94%
C_{max} (pg/mL)	57,47%	50,69-65,16%	81,91%	68,50; 97,95%

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w czasie; C_{max} – maksymalne stężenie leku w surowicy; LS – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów.

Porównanie podstawowych parametrów farmakokinetycznych pomiędzy produktem złożonym MP-AzeFlu (azelastyna+flutykazon) i flutykazonem w nośniku MP-AzeFlu w celu oceny biodostępności wykazało, że wartości średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% CI) dla AUC (0–t końcowy), AUC (0–∞) i C_{max} wynosiły odpowiednio 61,38% (54,27–69,42%), 72,96% (61,15–87,05%) i 57,47% (50,69–65,16%). Porównanie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy produktem złożonym MP-AzeFlu (azelastyna+flutykazon) i flutykazonem dostępnym w sprzedaży, w celu oceny biodostępności wykazało, że wartości średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% CI) dla AUC (0–t końcowy), AUC (0–∞) i C_{max} wynosiły odpowiednio 83,48% (69,81–99,82%), 100,19% (87,34–114,94%) i 81,91% (68,50–97,95%). Wszystkie obliczone 90% CI mieściły się w zdefiniowanym marginesie równoważności od 50,00% do 200,00%.

Badanie 2 – bezpieczeństwo

Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie, tylko 2 zdarzenia niepożądane (niedokrwistość $\times$ 2) miały umiarkowane nasilenia. Sześć zdarzeń niepożądanych (ból gardła i jamy ustnej, niedrożność nosa, zakażenie skóry, wysypka, czyrak, zakażenie górnych dróg oddechowych) doświadczonych przez cztery osoby uznano za zaistniałe w trakcie leczenia, ponieważ wystąpiły w ciągu sześciu dni od podania badanego produktu. Wszystkie inne zdarzenia niepożądane uznano za mało prawdopodobne lub niezwiązane/niezwiązane z badanym lekiem. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem.

Podsumowując, wyniki badania potwierdzają, że ani składnik flutykazonu ani azelastyny w produkcie złożonym (MP-AzeFlu), ani istniejące jakościowe i ilościowe różnice w składzie pomiędzy obecnie dostępnymi na rynku produktami monoskładnikowymi zawierającymi azelastynę i flutykazon, nie wykazują znaczącego potencjału wpływania na ogólnoustrojową ekspozycję na azelastynę lub flutykazon w populacji chińskiej, podobnie jak w badaniu Derendorf i wsp. 2012 [7], w populacji europejskiej (głównie rasy kaukaskiej).

7.2. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM ZASTOSOWANIA TERAPII SKOJARZONEJ AZELASTYNY CHLOROWODORKIEM I FLUTYKAZONU PROPIONIANEM W POSTACI OSOBNYCH PRODUKTÓW

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 12 badań randomizowanych, w których porównywano stosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem monoterapii jego składnikami (tj. azelastyną lub flutykazonem) i/lub względem placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [87]-[111];
- 1 badania randomizowane, dotyczące zastosowania terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem, w postaci osobnych produktów leczniczych względem monoterapii azelastyną i flutykazonem, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [126].

W związku z powyższym, przeprowadzono analizę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem terapii skojarzonej azelastyny chlorowodorkiem i flutykazonu propionianem w postaci osobnych produktów.

Z uwagi na fakt, że zidentyfikowano tylko jedno badanie randomizowane, w którym jednoznacznie wskazano, że zastosowano terapię skojarzoną azelastyny chlorowodorkiem i flutykazonu propionianem

w postaci osobnych produktów [126], w pierwszej kolejności przeprowadzono analizę, w celu wyłonienia odpowiednich badań RCT dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w przypadku których byłaby możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator.

Tabela 42. Analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem zastosowania terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów donosowych – określenie wspólnego komparatora.

Badanie RCT dla komparatora - terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów donosowych	Badanie RCT dla ocenianej interwencji - Produktu złożonego azelastyna/flutykazon	Komentarz
Ratner i wsp. 2008 [126] Porównanie: azelastyna+flutykazon w postaci osobnych produktów vs azelastyna w monoterapii vs flutykazon w monoterapii	MP4001 (NCT00660517) [87]-[90] Porównanie: Azelastyna/flutykazon vs azelastyna vs flutykazon vs placebo	Możliwość porównania z komparatorem poprzez wspólne komparatory: azelastynę w monoterapii i flutykazon w monoterapii
	Ilyina i wsp. 2019 [91] Porównanie: Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	Możliwość porównania z komparatorem poprzez wspólny komparator: azelastynę w monoterapii
	Bosquet i wsp. 2018 [92]-[93] Porównanie: Azelastyna/flutykazon vs azelastyna+doustna loratadyna vs placebo (badanie w układzie grup skrzyżowanych, każdorazowo tylko po 1 dawce leku, w komorze narażenia na alergen środowiskowe – pyłek ambrozji)	Brak możliwości porównania z komparatorem – brak wspólnego komparatora i odmienne projekty badań.
	Krohn i wsp. 2018 (NCT02238353) [94]-[95] Porównanie: Azelastyna/flutykazon vs placebo	Brak możliwości porównania z komparatorem – brak wspólnego komparatora
	Zhou i wsp. 2023 [96]-[97] Porównanie: Azelastyna/flutykazon vs azelastyna vs flutykazon	Możliwość porównania z komparatorem poprzez wspólne komparatory: azelastynę w monoterapii i flutykazon w monoterapii
	Price i wsp. 2013/Berger i wsp. 2014 [98]-[100] Porównanie: Azelastyna/flutykazon vs flutykazon	Możliwość porównania z komparatorem poprzez wspólny komparator: flutykazon w monoterapii
	MP4004 [NCT00740792] [101]-[104] MP4002 [NCT00651118] i MP4006 [NCT00883168] [104]-[108] Porównanie: Azelastyna/flutykazon vs azelastyna vs flutykazon vs placebo	Możliwość porównania z komparatorem poprzez wspólne komparatory: azelastynę w monoterapii i flutykazon w monoterapii
	Lalitha i wsp. 2019 [109] Porównanie: Azelastyna/flutykazon vs azelastyna	Możliwość porównania z komparatorem poprzez wspólny komparator: azelastynę w monoterapii
	Han i wsp. 2025 [110] Porównanie: Azelastyna/flutykazon (Dymista) vs Azelastyna/flutykazon (generyczny produkt złożony, chiński)	Brak możliwości porównania z komparatorem – brak wspólnego komparatora
	Patel i wsp. 2023 [111] Porównanie:	Możliwość porównania z komparatorem poprzez wspólny

Badanie RCT dla komparatora - terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów donosowych	Badanie RCT dla ocenianej interwencji - Produktu złożonego azelastyna/flutykazon	Komentarz
	Azelastyna/flutykazon vs flutykazon	komparator: flutykazon w monoterapii

Analiza opcji terapeutycznych porównywanych w badaniu dla komparatora, tj. azelastyny+flutykazonu w postaci osobnych produktów [126] oraz w badaniach dla ocenianej interwencji tj. produktu złożonego azelastyna/flutykazon, wskazuje, że teoretycznie możliwe jest porównanie obu opcji poprzez wspólny komparator tj. azelastynę w monoterapii lub flutykazon w monoterapii. Zatem spośród zidentyfikowanych badań dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon wykluczono 3 badania nieuwzględniających zastosowania takich opcji terapeutycznych, tj. badania: Bosquet i wsp. 2018 [92], Krohn i wsp. 2018 (NCT02238353) [94]-[95], Han i wsp. 2025 [110].

W kolejnym etapie przeanalizowano następujące aspekty z badań dla ocenianej interwencji i komparatora: uwzględnioną populację pacjentów pod względem typu ANN, dawkowania porównywanych opcji terapeutycznych oraz długości okresu leczenia/obserwacji.

Tabela 43. Analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem zastosowania terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów donosowych – analiza homogenności pod względem kryteriów włączenia, dawkowania oraz długości okresu leczenia.

Badanie RCT	Populacja	Dawkowania interwencji i wspólnych komparatorów	Długość okresu leczenia/obserwacji	Możliwość wykorzystania w porównaniu pośrednim z badaniem Ratner i wsp. 2008 [126]
Badanie RCT dla komparatora - Terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów donosowych				
Ratner i wsp. 2008 [126]	Sezonowy alergiczny nieżyt nosa, badanie przeprowadzono w sezonie pylenia teksańskich cedrów górskich	Azelastyna (Astelin) w postaci aerozolu do nosa, 2 dawki do każdego nozdrza dwa razy dziennie, rano i wieczorem oraz flutykazon (Flonase) w postaci aerozolu do nosa, 2 dawki do każdego nozdrza raz dziennie, rano (łącznie 1,1 mg azelastyny+200 µg flutykazonu) [dawka dobowa azelastyny jest dwukrotnie wyższa niż rekomendowana we Flutixon NasaI] vs azelastyna w postaci aerozolu do nosa (Astelin), 2 dawki do każdego nozdrza dwa razy dziennie, rano i wieczorem (1,1 mg azelastyny) + placebo vs flutykazon (Flonase), 2 dawki do każdego nozdrza raz dziennie, rano (200 µg flutykazonu) oraz placebo	5 dniowy okres lead-in z placebo, następnie 14 dniowy okres aktywnego leczenia	-
Badania RCT dla ocenianej interwencji - Produktu złożonego azelastyna/flutykazon				
MP4001 (NCT00660517) [87]-[90]	Sezonowy alergiczny nieżyt nosa, badanie przeprowadzono w sezonie pylenia teksańskich cedrów górskich	Produkt złożony: połączenie azelastyny 0,1% i flutykazonu, 1 rozpylenie do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie (każde odmierzone rozpylenie azelastyny-flutykazonu dostarcza 137 µg chlorowodoru azelastyny i 50 µg propionianu flutykazonu; zatem dawka 1 rozpylenia do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie dostarcza łącznie 548 µg chlorowodoru azelastyny i 200 µg propionianu flutykazonu) vs azelastyna 0,1% (Astelin; Meda Pharmaceuticals Inc, Somerset, New Jersey), 1 psiknięcie do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie (każde dozowane psiknięcie Astelin dostarcza 137 µg chlorowodoru azelastyny; zatem dawka 1 psiknięcia do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie dostarcza 548 µg azelastyny) vs flutykazon (Flonase; GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, Karolina Północna), 1 dawka do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie (każda dawka dozowana leku Flonase dostarcza 50 µg propionianu flutykazonu; zatem dawka 1 dawki do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie dostarcza 200 µg flutykazonu)	5 dniowy okres lead-in z placebo, następnie 14 dniowy okres aktywnego leczenia	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, z uwagi na różnice w dawkowaniu wspólnych komparatorów – w badaniu Ratner i wsp. 2008 [126] całkowita dobową dawką azelastyny (uwzględniając dawki podawane łącznie do obu nozdrzy) jest dwukrotnie większa niż w badaniu MP4001 (NCT00660517) [87]-[90]. W przypadku flutykazonu całkowita dobową dawką była taka sama w obu badaniach, jednakże stosowana w odmiennych schemacie, mianowicie flutykazon stosowano w badaniu Ratner i wsp. 2008 [126] 1 x dobę, natomiast w badaniu MP4001 (NCT00660517) [87]-[90] – 2x dobę
Ilyina i wsp. 2019 [91]	Sezonowy alergiczny nieżyt nosa	Spray do nosa MP-AzeFlu – produkt złożony azelastyna/flutykazon (137/50 µg AZE/FP na spray) 1 spray/nozdrze dwa razy dziennie,	3 dniowy okres lead-in z placebo, następnie	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, z uwagi na różnice w dawkowaniu

Flutixon Nasa[®] (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie RCT	Populacja	Dawkowania interwencji i wspólnych komparatorów	Długość okresu leczenia/obserwacji	Możliwość wykorzystania w porównaniu pośrednim z badaniem Ratner i wsp. 2008 [126]
		w odstępie około 12 godzin (całkowita dawka dobową: AZE, 548 µg; FP 200 µg) vs azelastyna 1 spray/nozdrze dwa razy dziennie, w odstępie około 12 godzin (całkowita dawka dobową: AZE, 548 µg)	14 dniowy okres aktywnego leczenia	wspólnych komparatorów – w badaniu Ratner i wsp. 2008 [126] całkowita dobową dawką azelastyny (uwzględniając dawki podawane łącznie do obu nozdrzy) jest dwukrotnie większa niż w badaniu Ilyina i wsp. 2019 [91]
Zhou i wsp. 2023 [96]-[97]	Sezonowy lub całoroczny alergiczny nieżyt nosa	Spray do nosa MP-AzeFlu – produkt złożony azelastyna/flutykazon (137/50 µg AZE/FP na spray) 1 spray/nozdrze dwa razy dziennie, (całkowita dawka dobową: AZE, 548 µg; FP 200 µg) vs azelastyna 1 spray/nozdrze dwa razy dziennie (całkowita dawka dobową: AZE, 548 µg) vs flutykazon, 1 spray/nozdrze dwa razy dziennie (całkowita dawka dobową: FP 200 µg)	3-7 dni okres lead-in z placebo, następnie 14 dniowy okres aktywnego leczenia	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, z uwagi na różnice w dawkowaniu wspólnych komparatorów – w badaniu Ratner i wsp. 2008 [126] całkowita dobową dawką azelastyny (uwzględniając dawki podawane łącznie do obu nozdrzy) jest dwukrotnie większa niż w badaniu Zhou i wsp. 2023 [96]-[97]. W przypadku flutykazonu całkowita dobową dawką była taka sama w obu badaniach, jednakże stosowana w odmiennych schemacie, mianowicie flutykazon stosowano w badaniu Ratner i wsp. 2008 [126] 1 x dobę, natomiast w badaniu Zhou i wsp. 2023 [96]-[97] – 2x dobę. Ponadto do badania Zhou i wsp. 2023 [96]-[97] włączano pacjentów z sezonowym lub całorocznym ANN, a w Ratner i wsp. 2008 [126] – tylko z sezonowym ANN
Price i wsp. 2013/Berger i wsp. 2014 [98]-[100]	przewlekły alergiczny (całoroczny) lub niealergiczny (naczynioruchowy) nieżyt nosa	Spray do nosa MP-AzeFlu – produkt złożony azelastyna/flutykazon (137/50 µg AZE/FP na spray) 1 spray/nozdrze dwa razy dziennie, (całkowita dawka dobową: AZE, 548 µg; FP 200 µg) vs flutykazon, 1 psiknięcia/nozdrze raz dziennie (całkowita dawka dobową: FP 200 µg)	1 rok	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, z uwagi na: - różnice w długości okresów obserwacji: 14 dni w Ratner i wsp. 2008 [126] vs 1 rok (oceny po 1, 3, 6 i 12 miesiącach, przy czym większość po 6 i 12 miesiącach) w Price i wsp. 2013/Berger i wsp. 2014 [98]-[100]; - Różnice we włączonych populacjach – tylko sezonowy ANN w Ratner i wsp. 2008 [126] vs przewlekły alergiczny vs niealergiczny nieżyt nosa w Price i wsp. 2013/Berger i wsp. 2014 [98]-[100].

Badanie RCT	Populacja	Dawkowania interwencji i wspólnych komparatorów	Długość okresu leczenia/ obserwacji	Możliwość wykorzystania w porównaniu pośrednim z badaniem Ratner i wsp. 2008 [126]
MP4004 [NCT00740792] [101]-[104] oraz MP4002 [NCT00651118], i MP4006 [NCT00883168] [104]-[108]	Sezonowy alergiczny nieżyt nosa, badania przeprowadzone w czasie sezonu pylenia	MP29-02 spray do nosa (137 µg azelastyny/50 µg FP na psiknięcie), 1 psiknięcie do każdego otworu nosowego 2 razy dziennie (całkowita dawka dobową 548 µg chlorowodoru azelastyny i 200 µg propionianu flutykazonu) vs azelastyna w sprayu do nosa (137 µg), 1 psiknięcie do każdego otworu nosowego 2 razy dziennie (całkowita dawka dobową 548 µg chlorowodoru azelastyny) vs FP (50 µg) w sprayu do nosa 1 psiknięcie do każdego otworu nosowego 2 razy dziennie (całkowita dawka dobową 200 µg propionianu flutykazonu)	7 dni okres lead-in z placebo, następnie 14 dni okresu leczenia i obserwacji	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, z uwagi na różnice w dawkowaniu wspólnych komparatorów – w badaniu Ratner i wsp. 2008 [126] całkowita dobową dawkę azelastyny (uwzględniając dawki podawane łącznie do obu nozdrzy) jest dwukrotnie większa niż w badaniach MP4004, MP4002 oraz MP4006; W przypadku flutykazonu całkowita dobową dawkę była taka sama w obu badaniach, jednakże stosowana w odmiennych schemacie, mianowicie flutykazon stosowano w badaniu Ratner i wsp. 2008 [126] 1 x dobową, natomiast w badaniach MP4004, MP4002 oraz MP4006 – 2x dobową
Lalitha i wsp. 2019 [109]	Alergiczny nieżyt nosa (brak danych na temat typu)	Połączenie chlorowodoru azelastyny (137 µg) z propionianem flutykazonu (50 µg) w postaci aerozolu do nosa, dwa psiknięcia do każdego otworu nosowego, dwa razy dziennie (całkowita dawka dobową: AZE, 1,1 µg; FP 400 µg) [dawka dobową azelastyny i flutykazonu jest dwukrotnie wyższa niż rekomendowana we Flutixon Nasal] vs Chlorowodorek azelastyny (137 µg) w postaci aerozolu do nosa, dwa psiknięcia do każdego otworu nosowego, dwa razy dziennie (co oznacza całkowitą dobową dawkę około, 1,1 mg azelastyny)	2 tygodnie	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, z uwagi na: - Różnice we włączonych populacjach – tylko sezonowy ANN w Ratner i wsp. 2008 [126] vs brak danych w Lalitha i wsp. 2019 [109]; - ponadto w badaniu Lalitha i wsp. 2019 [109] stosowano dwukrotnie wyższą dawkę produktu złożonego niż zalecana.
Patel i wsp. 2023 [111]	Alergiczny nieżyt nosa (dowolny: sezonowy, całoroczny lub okresowy/ przewlekły)	1 dawka (140 µg chlorowodoru azelastyny, 50 µg propionianu flutykazonu w każdym sprayu do nosa) do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie (całkowita dawka dobową 560 µg chlorowodoru azelastyny i 200 µg propionianu flutykazonu) rano i wieczorem vs 2 dawki (50 µg propionianu flutykazonu w każdej dawce) do każdego otworu nosowego raz dziennie (całkowita dawka dobową 200 µg) rano	4 tygodnie	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, z uwagi na: - Różnice we włączonych populacjach – tylko sezonowy ANN w Ratner i wsp. 2008 [126] vs dowolny: sezonowy, całoroczny lub okresowy/przewlekły w Patel i wsp. 2023 [111] (brak wyodrębnienia wyników subpopulacji ze względu na typ ANN, brak danych na temat odsetka poszczególnych typów ANN); - różnice w długości okresów obserwacji: 14 dni w Ratner i wsp. 2008 [126] vs 4 tygodnie w Patel i wsp. 2023 [111] (oceny w 2 i 4 tygodniu).

ANN – alergiczny nieżyt nosa; AZE – azelastyna w postaci donosowej, FP – flutykazonu propionian (propionian flutykazonu).

Podsumowując, z uwagi na istotne różnice pomiędzy badaniem RCT Ratner i wsp. 2008 [126] dla komparatora (tj. azelastyny i flutykazonu stosowanych w terapii skojarzonej, ale w postaci osobnych produktów) a badaniami RCT dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon w zakresie:

- **populacji;**
- **dawkowaniu i schemacie stosowania ocenianych opcji terapeutycznych w badaniach;**
- **długości okresu leczenia/obserwacji;**

brak jest możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego obu opcji terapeutycznych.

Biorąc jednakże pod uwagę, że zarówno w skład interwencji wnioskowanej (produktu złożonego azelastyna/flutykazon) jak i komparatora (terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów) wchodzi te same substancje czynne i jednocześnie, o analogicznej biodostępności jak wykazano w rozdziale 7.1, należy zakładać brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej i komparatora, stosowanych w analogicznych dawkowaniach. Można natomiast przypuszczać, że zastosowanie wnioskowanej interwencji będzie łatwiejsze i wygodniejsze dla pacjentów, co może przekładać się na lepsze przestrzeganie zaleceń terapii.

8. PORÓWNANIE PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM TERAPII SKOJARZONEJ AZELASTYNY CHLOROWODORKIEM I MOMETAZONEM W POSTACI OSOBNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

8.1. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN WZGLĘDEM ZASTOSOWANIA TERAPII SKOJARZONEJ AZELASTYNĄ I MOMETAZONEM W POSTACI OSOBNYCH PRODUKTÓW

Nie zidentyfikowano żadnych badań pierwotnych uwzględniających porównanie produktu złożonego zawierającego azelastynę/flutykazon (jak również uwzględniającego stosowanie terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów donosowych) względem komparatora – terapii skojarzonej azelastyną i mometazonem w postaci osobnych produktów. W związku z dostępnością licznych badań randomizowanych dla ocenianej interwencji (por. rozdz. 7.2), dokonano przeszukania medycznych baz danych pod kątem identyfikacji badań RCT dla komparatora, w celu rozważenia przeprowadzenia porównania pośredniego. Niestety nie zidentyfikowano badań RCT dla komparatora, tj. terapii skojarzonej azelastyną i mometazonem w

postaci osobnych produktów, w związku z czym **nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z ocenianą interwencją.**

Biorąc pod uwagę, że azelastyna stosowana donosowo jest składnikiem ocenianej interwencji jak i komparatora, a **substancją różniącą obie opcje terapeutyczne jest zastosowany donosowy kortykosteroid, tj. flutykazon w postaci propionianu vs mometazon, przeprowadzono analizę porównawczą obu sterydów, na podstawie aktualnego, zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową - Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10], którego szczegóły metodyczne opisano w rozdziale 6.2.**

Tabela 44. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania flutykazonu względem mometazonu, a także obu kortykosteroidów względem placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].

Porównanie	MD [95% CI]	p*
TNSS		
Propionian flutykazonu vs placebo	-1,33 [-1,49; -1,17]	<0,05
Furoinian mometazonu vs placebo	-0,93 [-1,14; -0,73]	<0,05
Furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu	0,39 [0,14; 0,65]	<0,05
TOSS		
Propionian flutykazonu vs placebo	-0,42 [-0,54; -0,31]	<0,05
Furoinian mometazonu vs placebo	-0,32 [-0,54; -0,10]	<0,05
Furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu	0,11 [-0,14; 0,35]	>0,05
RQLQ		
Propionian flutykazonu vs placebo	-0,60 [-0,72; -0,48]	<0,05
Furoinian mometazonu vs placebo	-0,40 [-0,54; -0,25]	<0,05
Furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu	0,20 [0,02; 0,39]	<0,05

*wartości obliczone na podstawie 95% CI z referencji.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa:

- zastosowanie zarówno propionianu flutykazonu jak i mometazonu w monoterapii wiąże się z istotnie statystycznie większą redukcją nasilenia objawów nosowych (w skali TNSS), ocznych w skali TOSS oraz istotnie większa poprawa jakości życia w kwestionariuszy RQLQ względem placebo;

- zastosowanie mometazonu w monoterapii wiąże się z istotnie statystycznie większą redukcją nasilenia objawów nosowych (w skali TNSS), oraz istotnie większa poprawa jakości życia w kwestionariuszy RQLQ względem propionianu flutykazonu;
- zastosowanie mometazonu w monoterapii wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji nasilenia objawów ocznych w skali TOSS względem propionianu flutykazonu.

Tabela 45. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu bezpieczeństwa dla porównania flutykazonu względem mometazonu, a także obu kortykosteroidów względem placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].

Porównanie	RR [95% CI]	Wartość p*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane		
Propionian flutykazonu vs placebo	1,00 [0,91;1,11]	>0,05
Furoinian mometazonu vs placebo	0,93 [0,78;1,10]	>0,05
Furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu	0,92 [0,76; 1,12]	>0,05
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych		
Propionian flutykazonu vs placebo	0,86 [0,59; 1,23]	>0,05
Furoinian mometazonu vs placebo	0,92 [0,56; 1,53]	>0,05
Furoinian mometazonu vs propionian flutykazonu	1,08 [0,58; 1,99]	>0,05

*wartości obliczone na podstawie 95% CI z referencji.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa:

- zastosowanie zarówno propionianu flutykazonu jak i mometazonu w monoterapii wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii względem placebo;
- zastosowanie mometazonu w monoterapii wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii względem propionianu flutykazonu.

Tabela 46. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania flutykazonu względem mometazonu, a także obu kortykosteroidów względem placebo w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa [10].

Porównanie	MD [95% CI]	Wartość p*
TNSS		
Propionian flutykazonu vs placebo	-0,58 [-0,86; -0,30]	<0,05
Furoinian mometazonu vs placebo	-0,88 [-1,30; -0,46]	<0,05
Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	0,30 [-0,20 ;0,80]	>0,05
TOSS		
Propionian flutykazonu vs placebo	-	-
Furoinian mometazonu vs placebo	-0,93 [-2,02; 0,15]	>0,05
Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	-	-
RQLQ		
Propionian flutykazonu vs placebo	-0,24 [-0,74; 0,26]	>0,05
Furoinian mometazonu vs placebo	-0,36 [-0,69; -0,03]	<0,05
Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	0,12 [-0,48; 0,72]	>0,05

*wartości obliczone na podstawie 95% CI z referencji.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa:

- zastosowanie zarówno propionianu flutykazonu jak i mometazonu w monoterapii wiąże się z istotnie statystycznie większą redukcją nasilenia objawów nosowych (w skali TNSS) oraz istotnie większą poprawą jakości życia w kwestionariuszu RQLQ względem placebo;
- zastosowanie mometazonu w monoterapii wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w nasileniu objawów ocznych w skali TOSS względem placebo;
- zastosowanie mometazonu w monoterapii wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w nasileniu objawów nosowych (w skali TNSS) oraz w jakości życia w kwestionariuszu RQLQ względem propionianu flutykazonu.

Tabela 47. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu bezpieczeństwa dla porównania flutykazonu względem mometazonu, a także obu kortykosteroidów względem placebo w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa [10].

Porównanie	RR [95% CI]	Wartość p*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane		
Propionian flutykazonu vs placebo	0,85 [0,72; 1,00]	>0,05
Furoinian mometazonu vs placebo	1,01 [0,83; 1,23]	>0,05
Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	0,84 [0,66; 1,08]	>0,05
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych		
Propionian flutykazonu vs placebo	0,89 [0,56; 1,42]	>0,05
Furoinian mometazonu vs placebo	1,14 [0,66; 1,96]	>0,05
Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	0,78 [0,40; 1,50]	>0,05

*wartości obliczone na podstawie 95% CI z referencji.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa:

- zastosowanie zarówno propionianu flutykazonu jak i mometazonu w monoterapii wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii względem placebo;
- zastosowanie mometazonu w monoterapii wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii względem propionianu flutykazonu.

Podsumowując, wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na:

- porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo mometazonu (furoinianu) względem flutykazonu (propionianu) w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa;
- porównywalne bezpieczeństwo mometazonu (furoinianu) względem flutykazonu (propionianu) w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa;
- przewagę mometazonu (furoinianu) względem flutykazonu (propionianu) w niektórych punktach końcowych w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.

W związku z powyższym można przypuszczać, że efektywność wnioskowanej interwencji tj. produktu złożonego azelastyna/flutykazon będzie porównywalna względem zastosowania terapii skojarzonej mometazonem i flutykazonem (w postaci propionianu),

w postaci osobnych produktów, w populacji ogólnej pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

9. WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH DOTYCZĄCYCH PORÓWNIANIA DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU WZGLĘDEM PLACEBO I MONOTERAPII AZELASTYNĄ LUB FLUTYKAZONU PROIOINIANEM

W ocenie efektywności klinicznej kluczowe jest przedstawienie wyników badań o najwyższej dostępnej wiarygodności dla wnioskowanej interwencji. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano liczne badania RCT dotyczące porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem monoterapii azelastyną, flutykazonem czy placebo (por. rozdz. 7.2). Badania te stanowią cenne dane dotyczące efektywności rozpatrywanej opcji terapeutycznej w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, **ale nie uwzględniają porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem zdefiniowanych w analizie komparatorów.** W związku z powyższym, z uwagi na fakt, że zidentyfikowano liczne aktualne przeglądy systematyczne z meta-analizami badań RCT dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon, **odstąpiono od indywidualnego opisywania zidentyfikowanych badań RCT, a wnioskowanie o efektywności klinicznej rozpatrywanego schematu terapeutycznego oparto o zidentyfikowane przeglądy systematyczne z meta-analizami:** Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11], Zhong i wsp. 2022 [12], Debbaneh i wsp. 2019 [13], Feng i wsp. 2016 [14] oraz Zhang i wsp. 2025 [19].

Należy zaznaczyć, że takie postępowanie jest zgodne z wytycznymi HTA z 2016 roku [127], które zezwalają na możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej wyłącznie w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane opracowania są aktualne (w szczególności Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11] oraz Zhong i wsp. 2022 [12]), dotyczą rozpatrywanej populacji i interwencji, a metodyka ich przeprowadzeni spełnia w większości przypadków wymogi jakościowe (opierają się na badaniach RCT).

Odnaleziono ponadto przeglądy systematyczne bez meta-analizy, o charakterze opisowym uwzględniające badania dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon w rozpatrywanym wskazaniu.

9.1. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE Z META-ANALIZAMI DOTYCZĄCE PORÓWNIANIA DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU WZGLĘDEM PLACEBO I MONOTERAPII AZELASTYNĄ LUB FLUTYKAZONU PROIOINIANEM

9.1.1. SOUSA-PINTO I WSP. 2024

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania donosowych kortykosteroidów (INCS), donosowych leków antyhistaminowych (INAH) oraz skojarzenia INCS+INAH w postaci produktów złożonych w leczeniu sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA-NMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Network Meta-Analyses).

Kluczowe informacje o założeniach i metodach przeprowadzenia przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11].

Kryterium	Opis
Przeszukane bazy danych	MEDLINE (przez Ovid), Embase, Web of Science i Cochrane Central Register of Controlled Trials. Przeszukano również ręcznie clinicaltrials.gov, zbiór danych badań klinicznych GSK i AstraZeneca Clinical Trials Webs. Ostatnie przeszukiwanie przeprowadzono we wrześniu 2023 roku.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu	- badanie randomizowane, w układzie grup równoległych, dotyczące leków stosowanych donosowo (INAH, INCS oraz produktów złożonych zawierających INCS+INAH) w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa; - badania, w których oceniano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych raportowanych przez pacjentów: Total Nasal Symptom Score (TNSS), Total Ocular Symptom Score (TOSS), Total Symptom Score (TSS) lub Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ); - rozważano następujące leki donosowe: donosowe leki przeciwhistaminowe (azelastyna, lewokabastyna i olopatadyna); donosowe kortykosteroidy (beklometazon, budesonid, cyklezonid, furoinian flutykazonu, propionian flutykazonu, mometazon i triamcynolon); stałe połączenia – produkty złożone (azelastyna/flutykazon i olopatadyna/mometazon). Rozważono interwencje dostarczane za pomocą ciśnieniowych aerozoli lub urządzeń do rozpylania cieczy do nosa; - włączano badania RCT z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 2 tygodnie w przypadku sezonowego i 4 tygodnie w przypadku całorocznego alergicznego nieżytu nosa; - wykluczano badania dotyczące sezonowego alergicznego nieżytu nosa, które nie zostały przeprowadzone w sezonie pylenia lub w których leczenie rozpoczęto przed rozpoczęciem sezonu pylenia (ponieważ te RCT nie byłyby porównywalne z pozostałymi pod względem zmian w stosunku do wartości wyjściowych). Nie zastosowano kryteriów wykluczenia na podstawie statusu publikacji, języka lub daty publikacji.
Ocena ryzyka błędu systematycznego i pewności dowodów	Przeprowadzona z zastosowaniem narzędzia Cochrane (RoB). Pewność materiału dowodowego dotyczącego różnych analizowanych wyników oceniano za pomocą skali GRADE .cia.

Kryterium	Opis
Sposób raportowania punktów końcowych	Wszystkie oceniane punkty końcowe były ciągłe. Dlatego dla każdej grupy w każdym badaniu podstawowym przedstawiano średnią (SD) wartość bazową i zmianę od wartości bazowej dla wszystkich interesujących wyników. Wszelkie brakujące informacje na temat SD (lub SE) oszacowano przy użyciu algorytmu sugerowanego przez Weir i wsp. W przypadku wyniku TNSS uwzględniano wyniki raportowane dla 4 objawów.
Meta-analiza	Meta-analizy przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów losowych średnich różnic (MD; aktywne leczenie vs. placebo) w zmianach od wartości wyjściowych. Przeprowadzono rekonwersję skali dla wyników obliczonych na podstawie tych samych objawów i nadano taką samą wagę każdemu objawowi, ale wyniki przedstawiono w różnych skalach. Oddzielne metaanalizy przeprowadzono dla sezonowego i całorocznego nieżyty nosa.

Ogólnie w przeglądzie uwzględniono 151 badań pierwotnych, opisanych z 338 publikacjach.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono wyniki przeglądu odnoszące się do wnioskowanej interwencji.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej produktu złożonego azelastyna/flutykazon

Zidentyfikowano 6 badań randomizowanych dotyczących porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem placebo, w tym:

- 1 badanie z udziałem 28 pacjentów przeprowadzone w populacji osób z całorocznym alergicznym nieżytem nosa, ale nie oceniano w nim kluczowych punktów końcowych tj. TNSS, TOSS czy RQLQ;
- 5 badań z udziałem 2961 pacjentów, przeprowadzone w populacji osób z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.

Z wyjątkiem jednego badania, które zostało sklasyfikowane, jako obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego, wszystkie badania zostały sklasyfikowane, jako obarczone niejasnym ryzykiem błędu systematycznego.

Wszystkie badania RCT obejmujące pacjentów z alergią sezonową były objęte dwutygodniowym okresem obserwacji i testowano w nich taką samą dawkę dobową azelastyny i flutykazonu.

Pewność dowodów uznano za „umiarkowaną” w przypadku wszystkich ocenianych wyników.

Tabela 49. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [11].

Punkt końcowy	MD [95% CI]	I ²	Wartość p*
Azelastyna/flutykazon vs placebo			
Zmiana wyniku w TNSS – analiza podstawowa	-1,2 [-1,4; -1,0]	0%	<0,001
Zmiana wyniku w TNSS – analiza z wykluczeniem badań o wysokim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego	-1,1 [-1,3; -1,0]	0%	<0,001
Zmiana wyniku w TOSS – analiza podstawowa	-0,6 [-0,8; -0,5]	11%	<0,001

Punkt końcowy	MD [95% CI]	I ²	Wartość p*
Zmiana wyniku w TOSS – analiza z wykluczeniem badań o wysokim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego	-0,6 [-1,3; -1,0]	0%	<0,001
Zmiana wyniku w RQLQ – analiza podstawowa	-0,6 [-0,8; -0,5]	0%	<0,001
Zmiana wyniku w RQLQ - analiza z wykluczeniem badań o wysokim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego	-0,6 [-0,8; -0,4]	8%	<0,001

*wartość podana w referencji.

Wyniki meta-analizy wskazują, że zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą:

- nasilenia objawów nosowych w skali TNSS;
- nasilenia objawów ocznych w skali TOSS;
- jakości życia w kwestionariuszu RQLQ.

Przeprowadzono ponadto analizę pomocniczą oceniającą prawdopodobieństwo, że każdy lek powoduje umiarkowaną lub dużą poprawę w TNSS, TOSS lub RQLQ. Dla każdego leku przeprowadzoną bayesowską meta-analizę efektów losowych standaryzowanych średnich różnic (leczenie aktywne w porównaniu z placebo) w TNSS, TOSS i RQLQ względem wartości wyjściowych, stosując podejście podobne do tego stosowanego do oceny prawdopodobieństwa, że leki są skuteczniejsze niż minimalna istotna różnica. Dla każdego leku i wyniku określono ilościowo proporcję próbek miar wielkości efektu, które były (i) poniżej -0,8 (duża poprawa wyników), (ii) między -0,8 a -0,5 (umiarkowana poprawa), (iii) między -0,5 a -0,2 (niewielka poprawa), (iv) między -0,2 a 0,2 (nieistotny efekt) i (v) wyższe niż 0,2 (istotny wzrost). Progi wybrano z uwzględnieniem punktów odcięcia Cohena dla oceny wielkości efektu. Na podstawie prawdopodobieństwa, że każdy lek może spowodować umiarkowaną lub dużą poprawę, uporządkowaliśmy różne leki pod kątem każdego ocenianego wyniku.

W przypadku sezonowego alergicznego nieżytu nosa, w przypadku objawów nosowych, flutykazon furoinian i flutykazonu propionian były lekami związanymi z najwyższym prawdopodobieństwem (>60%) skutkującym umiarkowaną lub dużą poprawą w TNSS. Spójne wyniki zaobserwowano dla RQLQ, przy czym flutykazonu furoinian, flutykazonu propionian i azelastyna/flutykazon zostały sklasyfikowane, jako leki o najwyższym prawdopodobieństwie skutkującym umiarkowaną lub dużą poprawą. Natomiast w przypadku objawów ocznych, azelastyna/flutykazon był jedynym lekiem wykazującym prawdopodobieństwo >10% skutkujące umiarkowaną lub dużą poprawą TOSS.

Przeprowadzono tylko jedno badanie RCT z udziałem pacjentów z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, w którym TSS (obliczany na podstawie objawów TNSS i swędzenia oczu) stanowił miarę wyniku. Mediana TSS po interwencji na koniec okresu obserwacji wynosiła 1,5 punktu w grupie

azelastyny/flutykazonu i 5,0 punktów w grupie placebo (co odpowiadało odpowiednio spadkowi o 7,0 w porównaniu do 3,0 punktów w medianie TSS).

9.1.2. ZHONG I WSP. 2022

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Zhong i wsp. 2022 [12] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu alergicznego nieżytu nosa.

Kluczowe informacje o założeniach i metodach przeprowadzenia przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą Zhong i wsp. 2022 [12].

Kryterium	Opis
Przeszukane bazy danych	PubMed, MEDLINE, Embase i Cochrane. Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w lipcu 2019 roku.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu	- populacja: dorośli lub dzieci z alergicznym nieżytem nosa leczeni produktem złożonym azelastyna/flutykazon, placebo lub azelastyną w monoterapii; - interwencja: produkt złożony azelastyna/flutykazon - jedno psknięcie do każdej dziurki nosa dwa razy dziennie, przez 14 dni (azelastyna 137 µg + flutykazonu propionian 50 µg/dziurkę, 2x dziennie); - komparator: placebo, azelastyna lub flutykazon w monoterapii; - badanie RCT trwające co najmniej 14 dni; - badania raportujące następujące punkty końcowe: zmianę względem wartości wyjściowych z rTNSS, iTNSS i rTOSS. Niepublikowane badania kliniczne, streszczenia, raporty przypadków, artykuły przeglądowe, artykuły w językach innych niż angielski i badania nierandomizowane zostały wykluczone. Gdy wiele raportów dotyczyło tego samego badania klinicznego z różnymi wynikami, wszystkie stosowne dane zostały uwzględnione, o ile nie było duplikatów informacji. W opracowaniu wybrano monoterapię placebo lub azelastynę jako grupę kontrolną, a produkt złożony azelastyna/flutykazon jako grupę eksperymentalną.
Ocena ryzyka błędu systematycznego i poziomu wiarygodności dowodów naukowych	Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono z zastosowaniem narzędzia Cochrane. Poziom wiarygodności dowodów naukowych oceniano z zastosowaniem skali JADAD Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2009.
Sposób raportowania punktów końcowych	Wszystkie oceniane punkty końcowe były ciągłe. Dlatego w meta-analizę z każdego badania uwzględniano średnią zmianę (z SD lub CI) względem wartości wyjściowych.
Meta-analiza	Meta-analizy przeprowadzono dla porównania produkt złożony azelastyna/flutykazon vs placebo oraz produkt złożony azelastyna/flutykazon vs azelastyna. Wyniki porównań przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy z 95% CI. W zależności od wyniku testu I ² stosowano model efektów stałych lub losowych.

Ogólnie w przeglądzie uwzględniono 10 badań pierwotnych opisanych w 6 referencjach. W jednym z badań uwzględniono dzieci w wieku 6-12 lat. We wszystkich badaniach stosowano produkt złożony donosowy azelastyna/flutykazon w tej samej dawce, tj. jedno rozpylenie do każdej dziurki nosowej, dwa razy dziennie (pojedyncze rozpylenie do dziurki nosowej dostarcza 137 µg azelastyny i 50 µg propionianu flutykazonu). Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w większości zidentyfikowanych badań określono jako niskie.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej produktu złożonego azelastyna/flutykazon

W meta-analizie uwzględniono:

- 10 badań, w których raportowano rTNSS;
- 3 badania, w których raportowano iTNSS oraz rTOSS.

Tabela 51. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem placebo i względem azelastyny w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [12]

Punkt końcowy	WMD [95% CI]	I ²	Wartość p
Azelastyna/flutykazon vs placebo			
Zmiana wyniku w rTNSS	-2,43 [-2,73; -2,14]	34%	<0,00001
Zmiana wyniku w iTNSS	-2,56 [-3,02; -2,10]	27%	<0,00001
Zmiana wyniku w rTOSS	-1,22 [-1,57; -0,87]	0%	<0,00001
Azelastyna/flutykazon vs azelastyna			
Zmiana wyniku w rTNSS	-1,27 [-1,57; -0,97]	16%	<0,00001
Zmiana wyniku w iTNSS	-1,14 [-1,62; -0,66]	2%	<0,00001
Zmiana wyniku w rTOSS	-0,25 [-0,61; 0,12]	0%	0,18

Wyniki meta-analizy wskazują, że zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą:

- nasilenia objawów nosowych w skali rTNSS i iTNSS;
- nasilenia objawów ocznych w skali TOSS.

Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w porównaniu z azelastyną w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą nasilenia objawów nosowych w skali rTNSS i iTNSS natomiast brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie zmiany nasilenia objawów ocznych w skali rTOSS.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa produktu złożonego azelastyna/flutykazon

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa produktu złożonego azelastyna/flutykazon dokonano zestawienia wyników z grupami przyjmującymi placebo lub azelastynę.

Tabela 52. Zestawienie wyników z zakresu bezpieczeństwa dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem placebo i względem azelastyny w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa - działania niepożądane [12].

Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna / flutykazon (N=3213) vs	Placebo (N=3233)	Produkt złożony azelastyna / flutykazon (N=2992) vs	Azelastyna (N=2980)
Zaburzenia smaku	1311 (40,8%)	97 (3%)	1544 (51,6%)	1570 (52,7%)
Krwawienia z nosa	704 (21,9%)	698 (21,6%)	637 (21,3%)	608 (20,4%)
Ból głowy	514 (16%)	297 (9,2%)	853 (28,5%)	736 (24,7%)
Ból jamy nosowej i gardła	58 (1,8%)	23 (0,7%)	54 (1,8%)	51 (1,7%)
Nudności	55 (1,7%)	74 (2,3%)	51 (1,7%)	54 (1,8%)
Kichanie	16 (0,5%)	16 (0,5%)	54 (1,8%)	110 (3,7%)
Kaszel	32 (1%)	0 (0%)	30 (1%)	14,9 (0,5%)
Senność	58 (1,8%)	6 (0,2%)	135 (4,5%)	75 (2,5%)
Dyskomfort w nosie	42 (1,3%)	0 (0%)	84 (2,8%)	86 (2,9%)
Erozja błony śluzowej nosa	22 (0,7%)	0 (0%)	63 (2,1%)	21 (0,7%)

Tabela 53. Zestawienie wyników z zakresu bezpieczeństwa dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem placebo i względem azelastyny w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – ciężkie działania niepożądane [12].

Badanie	Kraj	Rok	Ciężkie działanie niepożądane	Komentarz
Rather et al	USA	2008	-	-
Hampel et al	USA	2010	-	-
Carr et al	USA	2012	-	Zaburzenia smaku, kontynuacja terapii
Berger et al	USA	2013	Łagodna lub umiarkowana erozja błony śluzowej	Według autora nie ma to związku z lekiem
Berger et al	USA	2016	-	-
Ilyina et al	Rosja	2019	-	-

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były dysgeusia, krwawienie z nosa i ból głowy w grupie stosującej produkt złożony azelastyna/flutykazon, placebo i azelastynę w monoterapii. Nie odnotowano żadnych reakcji anafilaktycznych ani przerwania terapii u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa w uwzględnionych badaniach. Nie było żadnych klinicznie powiązanych nieprawidłowości w

parametrach życiowych od początku do końca naszego, a badania nosa były podobne we wszystkich grupach.

9.1.3. DEBBANEH I WSP. 2019

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Debbaneh i wsp. 2019 [13] była ocena skuteczności i stosowania terapii skojarzonej azelastyna+flutykazon względem monoterapii flutykazonem bądź azelastyną, w leczeniu alergicznego nieżytu nosa. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.

Kluczowe informacje o założeniach i metodach przeprowadzenia przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą Debbaneh i wsp. 2019 [13].

Kryterium	Opis
Przeszukane bazy danych	PubMed, MEDLINE, Embase i Cochrane. Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w styczniu 2018 roku. Dodatkowo dokonano przeszukania ręcznego bibliografii zidentyfikowanych publikacji.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu	- randomizowane badania kliniczne, w których raportowano wyniki zgłaszane przez dorosłych i dzieci z alergicznym nieżytem nosa, dotyczące zastosowania leczenia skojarzonego azelastyną i flutykazonem, względem monoterapii azelastyną flutykazonem bądź placebo; - badania opublikowane w języku angielskim, w postaci publikacji pełnotekstowych. Nie uwzględniono niepublikowanych badań klinicznych, streszczeń, artykułów w językach innych niż angielski i raportów przypadków. Uwzględniano następujące punkty końcowe: TNSS, TOSS oraz RQLQ.
Ocena ryzyka błędu systematycznego i poziomu wiarygodności dowodów naukowych	Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono z zastosowaniem narzędzia Cochrane. Poziom wiarygodności dowodów naukowych oceniano z zastosowaniem kryteriów Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2009.
Sposób raportowania punktów końcowych	Wszystkie oceniane punkty końcowe były ciągłe. Dlatego w meta-analizie z każdego badania uwzględniano średnią zmianę (z SD lub CI) względem wartości wyjściowych.
Meta-analiza	Meta-analizy przeprowadzono dla porównania azelastyna/flutykazon vs placebo oraz produkt złożony azelastyna/flutykazon vs azelastyna i vs flutykazon. Wyniki porównań przedstawiono w postaci średniej różnicy z 95% CI.

Ogólnie w przeglądzie uwzględniono 8 badań pierwotnych, spośród których 6, opisanych z 8 publikacjach, zostało uwzględnionych w meta-analizie.

Ponad 5000 pacjentów uczestniczyło w badaniach, w licznych placówkach w Stanach Zjednoczonych i Indiach. Zmiana w wyjściowych wynikach objawów zgłaszanych przez pacjentów została wykorzystana w każdym badaniu do pomiaru skuteczności leku. Wszystkie badania wykorzystywały TNSS, podczas gdy w 3 artykułach raportowano RQLQ, i 3 artykuły odnosiły się do wyników uzyskanych w skali TOSS. W dwóch badaniach uczestniczyli tylko pacjenci pediatryczni w wieku 6-12 lat.

Całkowity poziom dowodów naukowych wynosił 1b, a ogólnie rzecz biorąc, wszystkie uwzględnione badania miały niskie ryzyko błędu selekcji. Jednak 1 artykuł z dowodami poziomu 2b wykazał wysokie ryzyko błędu selekcji, wydajności i raportowania punktów końcowych.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej terapii skojarzonej azelastyna+flutykazon

Przeprowadzenie meta-analizy było możliwe jedynie dla zmiany nasilenia objawów nosowych w skali TNSS (z uwzględnieniem 6 badań, w których w większości stosowano produkt złożony azelastyna/flutykazon).

Tabela 55. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania azelastyna+flutykazon względem placebo i względem azelastyny i względem flutykazonu w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [53].

Porównanie	MD [95% CI]	I ²	Wartość p
Zmiana wyniku w TNSS			
Azelastyna+flutykazon vs flutykazon	-0,74 [-1,17; -0,31]	12%	0,0007
Azelastyna+flutykazon vs azelastyna	-1,40 [-1,82; -0,98]	0%	<0,0001
Azelastyna+flutykazon vs placebo	-2,41 [-2,82; -1,99]	60%	<0,0001

Wyniki meta-analizy wskazują, że zastosowanie terapii skojarzonej azelastyna+flutykazon w porównaniu z placebo, a także monoterapii azelastyną bądź flutykazonem w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą nasilenia objawów nosowych w skali TNSS.

9.1.4. FENG I WSP. 2016

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Feng i wsp. 2016 [14] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej, złożonej z donosowego kortykosteroidu i leku antyhistaminowego (donosowego lub doustnego) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA-NMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Network Meta-Analyses).

Kluczowe informacje o założeniach i metodach przeprowadzenia przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą Feng i wsp. 2016 [14].

Kryterium	Opis
Przeszukane bazy danych	PubMed, Embase, Google Scholar i Cochrane clinical trials database. Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w maju 2015 roku. Dodatkowo przeszukano ręcznie bibliografie innych meta-analiz, przeglądów oraz zidentyfikowanych badań i kontraktowano się z ekspertami w tej dziedzinie.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu	- badania randomizowane, przeprowadzone w populacji dzieci lub dorosłych z kliniczną diagnozą alergicznego nieżytu nosa, zgodnie z kryteriami ARIA, dotyczące stosowania terapii skojarzonej złożonej z donosowego kortykosteroidu i leku antyhistaminowego (donosowego lub doustnego), w dowolnej dawce, z dowolną częstością i przez dowolny czas, w porównaniu z placebo, monoterapią dowolnym kortykosteroidem lub monoterapią lekiem antyhistaminowym (doustnym lub donosowym); - badania raportujące następujące punkty końcowe: TNSS (oraz jego indywidualne składowe), zdarzenia niepożądane. - badania opublikowane w języku angielskim od 1985 roku.
Ocena ryzyka błędu systematycznego i poziomu wiarygodności dowodów naukowych	Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono z zastosowaniem narzędzia Cochrane.
Sposób raportowania punktów końcowych	Nie podano szczegółów.
Meta-analiza	Wyniki porównań przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy z 95% CI. W zależności od wyniku testu I ² stosowano model efektów stałych lub losowych.

Ogólnie w przeglądzie uwzględniono 10 badań pierwotnych, spośród których 8 uwzględniono w meta-analizie. Dziesięć badań objęło łącznie 6568 pacjentów w wieku od 12 do 80 lat. Nasilenie choroby we wszystkich uwzględnionych przypadkach było umiarkowane do ciężkie. Trzy badania dotyczyły terapii skojarzonej kortykosteroidowym aerozolem do nosa i doustnym lekiem przeciwhistaminowym. Siedem badań dotyczyło połączenia kortykosteroidowego aerozolu do nosa i leki antyhistaminowe w aerozolu do nosa. W badaniu wykorzystano cztery preparaty sterydowe w postaci aerozolu do nosa (flutykazonu, mometazon, beklometazon i budezonid) oraz cztery preparaty przeciwhistaminowe (azelastyna w postaci aerozolu do nosa, cetyryzyna, loratadyna i tabletki lewocetyryzyny). W przypadku 3 badań ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie, a w przypadku 7 – jako niejasne. Z uwagi na cel analizy przedstawiono wyniki odnoszące się do porównania terapii skojarzonej donosowym kortykosteroidem i donosowym lekiem antyhistaminowym względem monoterapii sterydem lub lekiem antyhistaminowym lub placebo. Takie porównania oceniano w 7 badaniach, spośród których w 6 stosowano połączenia donosowe azelastyny z flutykazonem w postaci produktu złożonego.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej terapii skojarzonej azelastyna/flutykazon

Tabela 57. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania terapii skojarzonej donosowy kortykosteroid+donosowy lek antyhistaminowy (w większości badań azelastyna/flutykazon) względem leku antyhistaminowego w monoterapii, kortykosteroidu w monoterapii i placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [14].

Punkt końcowy	WMD [95% CI]	I ²	Wartość p
Donosowy kortykosteroid+donosowy lek antyhistaminowy (w większości badań produktu złożonego azelastyna/flutykazon) vs donosowy kortykosteroid			
Zmiana wyniku w TNSS	-1,16 [-1,49; -0,83]	53%	<0,00001
Zmiana nasilenia blokady nosa w skali TNSS	-0,22 [-0,34; -0,10]	56%	0,0003
Zmiana nasilenia drapania w nosie w skali TNSS	-0,12 [-0,25; 0,01]	58%	0,07
Zmiana nasilenia kataru w skali TNSS	-0,21 [-0,35; -0,08]	0%	0,002
Zmiana nasilenia kichania w skali TNSS	-0,22 [-0,37; -0,08]	34%	0,003
Donosowy kortykosteroid+donosowy lek antyhistaminowy (w większości badań produktu złożonego azelastyna/flutykazon) vs donosowy lek antyhistaminowy			
Zmiana wyniku w TNSS	-1,73 [-2,08; -1,38]	42%	<0,00001
Zmiana nasilenia blokady nosa w skali TNSS	-0,41 [-0,53; -0,29]	0%	<0,00001
Zmiana nasilenia drapania w nosie w skali TNSS	-0,33 [-0,46; -0,19]	61%	<0,00001
Zmiana nasilenia kataru w skali TNSS	-0,32 [-0,45; -0,18]	0%	<0,00001
Zmiana nasilenia kichania w skali TNSS	-0,41 [-0,55; -0,27]	0%	<0,00001
Donosowy kortykosteroid+donosowy lek antyhistaminowy (w większości badań produktu złożonego azelastyna/flutykazon) vs placebo			
Zmiana wyniku w TNSS	-2,81 [-3,16; -2,47]	0%	<0,00001

Wyniki meta-analizy wskazują, że zastosowanie donosowego kortykosteroidu+donosowego leku antyhistaminowego (w większości badań produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą redukcją nasilenia objawów:

- nosowych w skali TNSS w porównaniu z placebo, donosowym sterydem w monoterapii jak również donosowym lekiem antyhistaminowym w monoterapii;
- blokady nosa w skali TNSS w porównaniu z donosowym sterydem w monoterapii jak również donosowym lekiem antyhistaminowym w monoterapii;
- drapania w nosie w skali TNSS w porównaniu z donosowym lekiem antyhistaminowym w monoterapii;

- kataru w skali TNSS w porównaniu z donosowym sterydem w monoterapii jak również donosowym lekiem antyhistaminowym w monoterapii;
- kichania w skali TNSS w porównaniu z donosowym sterydem w monoterapii jak również donosowym lekiem antyhistaminowym w monoterapii.

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy zastosowaniem ocenianej interwencji a donosowym sterydem w monoterapii w zakresie zmiany nasilenia drapania w nosie w skali TNSS.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa skojarzonej donosowym kortykosteroidem i lekiem antyhistaminowym

W 7 badaniach raportowano zdarzenia, a w trzech badaniach nie. Zdarzenia niepożądane podczas terapii skojarzonej donosowym kortykosteroidem i lekiem antyhistaminowym (donosowym lub doustnym) obejmowały głównie przejściowy posmak w ustach, ból głowy, senność, dysgeuzję, krwawienie z nosa, erozję błony śluzowej itd. Występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie terapii skojarzonej nie różniło się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną. Żadna poważna reakcja systemowa, która wymagałaby leczenia w szpitalu, nie była związana z terapią [14].

9.1.5. ZHANG I WSP. 2025

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Zhang i wsp. 2025 [19] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii (grup leków) stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej, w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Kluczowe informacje o założeniach i metodach przeprowadzenia przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Zhang i wsp. 2025 [19].

Kryterium	Opis
Przeszukane bazy danych	PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science and clinicaltrials.gov. Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w maju 2024 roku.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu	- typ badań i populacja: badania randomizowane, przeprowadzone w populacji pacjentów (bez ograniczeń co do wieku) z alergicznym nieżytem nosa, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego; - interwencje: stosowanie w skojarzeniu różnych klas leków, w tym INCS, INAH, OAH oraz doustnych LTRA; - komparatory: monoterapia ww. klasami leków lub placebo; - punkty końcowe: zmiana TNSS, TOSS, RQLQ, profil bezpieczeństwa. Wykluczano badania: - w populacji pacjentów z łagodnymi objawami ANN; - w populacji pacjentów stosujących jednocześnie leki przeciwastmatyczne; - badania trwające <14 dni, lub w których nie raportowano wyników po 2-4 tygodniach; - badania dotyczące różnych dawek, form podania tego samego leku; - badania wykorzystujące testy prowokacyjne z zastosowaniem alergenów;

Kryterium	Opis
	- badania uwzględniające jednoczesne stosowanie leków obkurczających błonę śluzową nosa; - badania w układzie skrzyżowanym, badania z randomizacją klastrową; - badania, w których uczestniczyło <20 pacjentów w każdym z ramion; - badania, w których raportowano TNSS z objawami innymi niż zatkany nos, katar, swędzenie lub kichanie lub używające innej skali niż 0-3; - badania, w których nie raportowano punktów końcowych stanowiących przedmiot zainteresowania; - badania dotyczące profilaktycznego zastosowania leków lub uwzględniające pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, bez odpowiedniego okresu wymywania (ang. wash-out); - badania z danymi rejestracyjnymi, w których brakuje istotnych wyników i danych, mimo spełnienia innych kryteriów włączenia; - badania niedostępne po kontakcie z autorem korespondencyjnym.
Ocena ryzyka błędu systematycznego i poziomu wiarygodności dowodów naukowych	Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono z zastosowaniem narzędzia Cochrane (Risk of Bias 2) oraz GRADE.
Sposób raportowania punktów końcowych	Zmienne ciągłe analizowano, obliczając średnie różnice (MD) jako wielkości efektu, natomiast dane dychotomiczne oceniano, stosując iloraz szans (OR) z 95% przedziałami ufności (CI).
Meta-analiza	Meta-analizę sieciową przeprowadzono z zastosowaniem podejścia częstotliwościowego (ang. frequentist). Homogenność wyników oceniano z zastosowaniem testu I ² . Dla każdego punktu końcowego obliczano wartości powierzchni pod krzywą rankingową (SUCRA) w celu uszeregowania interwencji, przy czym wartości SUCRA wahały się od 0% do 100%. Wyższe wartości SUCRA wskazują na lepszą skuteczność interwencji. W analizie podstawowej skupiono się na porównaniu pomiędzy sobą wyodrębnionych klas leków, dodatkowo przeprowadzono analizę w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na konkretną substancję czynną (w porównaniu z placebo).

INCS – donosowe kortykosteroidy; INAH – donosowe leki antyhistaminowe, OAH – doustne leki antyhistaminowe; LTRA – leki przeciwleukotrienowe.

Ogólnie w przeglądzie uwzględniono 48 badań pierwotnych, w których uczestniczyło łącznie 17 188 pacjentów, głównie dorosłych i głównie z sezonowym alergicznym nieżytem nosa. W badaniach oceniano monoterapie INCS, INAH, OAH i doustnym lekiem aktylleukotrienowym (LTRA) oraz terapię skojarzoną INAH+INCS (w tym azelastynę/flutykazon), OAH + INCS, INCS+ doustny LTRA oraz OAH + doustny LTRA.

Z uwagi na cel analizy przedstawiono poniżej wyniki odnoszące się do porównania terapii azelastyną/flutykazonem względem placebo oraz wyniki rankingu SUCRA z zakresu skuteczności.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej terapii skojarzonej azelastyna/flutykazon

Tabela 59. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania terapii skojarzonej donosowej azelastyna/flutykazon względem placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [19].

Punkt końcowy	MD [95% CI]*	Wartość p
Zmiana nasilenia objawów nosowych - TNSS	-3,01 [-3,64; -2,37]	<0,05
Zmiana nasilenia objawów ocznych - TOSS	-1,37 [-1,52; -1,21]	<0,05
Zmiana wyniku w RQLQ	-0,68 [-0,83; -0,54]	<0,05

*wartości podane w referencji.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że zastosowanie donosowej azelastyny/flutykazonu (w większości badań produktu złożonego) w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- większą redukcją nasilenia objawów nosowych w skali TNSS;
- większą redukcją nasilenia objawów ocznych w skali TOSS;
- większą poprawą jakości życia w skali RQLQ.

Trzy leki z najwyższym prawdopodobieństwem poprawy (czyli najwyższym miejscem w rankingu SUCRA) w przypadku TNSS to azelastyna + propionian flutykazonu (91,1%), beklometazon (89,4%) oraz loratadyna + mometazon (87,0%). W przypadku TOSS wartość SUCRA była najwyższa dla azelastyny + propionianu flutykazonu (97,2%), olopatadyny + mometazonu (80,7%) oraz azelastyny (72,5%); podobnie w przypadku RQLQ prawdopodobieństwo poprawy było najwyższe w przypadku azelastyny + propionianu flutykazonu (91,9%), cyklezonidu i lewocetyryzyny (81,3%) oraz propionianu flutykazonu (79,8%) [19].

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej azelastyna/flutykazon

Tabela 60. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu bezpieczeństwa dla porównania terapii skojarzonej donosowej azelastyną/flutykazonem względem placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [19].

Punkt końcowy	OR [95% CI]*	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem	1,36 [1,08; 1,72]	<0,05
Senność	3,10 [0,65; 14,78]	>0,05
Krwawienie z nosa	0,91 [0,54; 1,53]	>0,05
Miejscowe podrażnienie	4,31 [0,75; 24,77]	>0,05
Gorzki smak	9,16 [3,02; 27,75]	<0,05

*wartości podane w referencji.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że zastosowanie donosowej azelastyny/flutykazonu (w większości badań produktu złożonego) w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym gorzkiego smaku, i brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia senności, krwawienia z nosa czy miejscowego podrażnienia.

9.2. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE Z BEZ META-ANALIZ UWZGLĘDNIAJĄCE ZASTOSOWANIE DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU

Zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne bez meta-analizy, w których uwzględniono badania dotyczące zastosowania wnioskowanej interwencji, tj. produktu złożonego zawierającego azelastynę/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa: Klimek i wsp. 2021 [15], Klimek i wsp. 2016 [16], Klimek i wsp. 2015 [17], Berger i wsp. 2015 [18].

W zależności od opracowania, uwzględniano badania randomizowane i/lub obserwacyjne, z rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczące zastosowania wnioskowanej interwencji. Co istotne, w żadnym z opracowań nie zidentyfikowano badań dotyczących porównania produktu złożonego zawierającego azelastynę/flutykazon z komparatorami. Ocenę efektywności wnioskowanej interwencji oparto na licznych badaniach randomizowanych, uwzględniających porównania z placebo, lub monoterapią azelastyną lub flutykazonem. Wyniki zidentyfikowanych opracowań [15]-[18] wskazują, że zastosowanie produktu złożonego zawierającego azelastynę/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wiąże się z:

- istotnie statystycznie większą redukcją nasilenia objawów nosowych w porównaniu z placebo, jak również z monoterapią azelastyną lub flutykazonem; redukcja nasilenia objawów następowała ponadto szybciej w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji - do 5 dni szybciej niż u pacjentów leczonych flutykazonem i do 7 dni szybciej niż u pacjentów leczonych azelastyną;
- istotnie większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 30 , ≥ 50 , ≥ 60 , ≥ 75 i $\geq 90\%$ redukcję całkowitego reflektywnego wyniku objawów nosowych w porównaniu z placebo, jak również z monoterapią azelastyną lub flutykazonem;
- istotnie statystycznie większą redukcją nasilenia objawów ocznych w porównaniu z placebo, jak również z monoterapią flutykazonem
- ze znaczną poprawą prognozy węchowej, dyskryminacją i wynikami identyfikacji oraz objawami w wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym 47 pacjentów z utrzymującym się ANN w czasie
- szybkim efektem działania, który rozpoczyna się już po 15 minutach od podania, a po 30 minutach zmiany odczuwalne przez pacjentów są istotne;
- istotną statystycznie poprawą jakości życia w kwestionariuszu RQLQ, w porównaniu z placebo, jak również z monoterapią azelastyną lub flutykazonem.

Co istotne, produkt złożony azelastyna/flutykazon, jest pierwszym produktem złożonym dopuszczonym do obrotu w USA do stosowania w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Efekty stosowania innych kombinacji INCS i INAH, poza relatywnie niedawno zarejestrowanym produktem złożonym olopatadyna/mometazon nie są dobrze udokumentowane. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon zostały bardzo

dobrze udokumentowane w toku wieloletnich badań, w tym dużych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. W opracowaniu Klimek i wsp. 2015 [17] zaznaczono, że wnioskowana interwencja stanowiła pierwszy prawdziwy postęp terapeutyczny w leczeniu ANN od czasu wprowadzenia INCS wiele dekad temu. Ma ona prawdziwy potencjał, aby zmienić sposób leczenia tej choroby, upraszczając schematy leczenia ANN do pojedynczego podania do każdego nozdrza dwa razy dziennie. Pacjenci odniosą korzyści wynikające z większej redukcji nasilenia objawów choroby (lub nawet całkowitej ulgi w objawach) z pewnością, że bezpieczeństwo produktu złożonego azelastyna/flutykazon zostało niezbicie udowodnione. W 1-rocznym randomizowanym, otwartym, kontrolowanym aktywnie badaniu równoległym 612 pacjentów z przewlekłym ANN lub niealergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, pacjenci otrzymywali jedną dawkę aerozolu azelastyna/flutykazon do każdego nozdrza dwa razy dziennie lub 2 dawki aerozolu flutykazonu do każdego nozdrza raz dziennie. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem była niska zarówno w przypadku azelastyny/flutykazonu (9,4%), jak i flutykazonu (11,1%), bez dowodów na późne występowanie działań niepożądanych. Żadne wyniki nie wykluczałyby długotrwałego (52 tygodnie) stosowania azelastyny/flutykazonu w leczeniu ANN. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: ból głowy (4,3%) w przypadku flutykazonu i zaburzenia smaku (2,5%) w przypadku azelastyny/flutykazonu. Nie zaobserwowano zauważalnego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych po 12 miesiącach ciągłego leczenia azelastyna/flutykazonem ($-0,08 \pm 5,5 \mu\text{g/dl}$) lub flutykazonem ($-1,04 \pm 5,0 \mu\text{g/dl}$). W rzeczywistych, ogólnoeuropejskich badaniach Klimek i wsp. leczenie azelastyna/flutykazonem było dobrze tolerowane, a <1% z prawie 3000 leczonych pacjentów zgłosiło zdarzenia/działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były dysgeusia (n = 4), nudności (n = 3), kichanie (n = 3) i dyskomfort nosa (n = 3). Nieżyt nosa, ból w miejscu aplikacji i krwawienie z nosa zgłosiło również 2 pacjentów. W nieinterwencyjnym badaniu Kaulsay i wsp. obejmującym 53 pacjentów, 1 pacjent zgłosił zmęczenie, a 1 pacjent zgłosił sedację [15].

Analiza obecnie dostępnych danych dotyczących donosowych aerozoli w leczeniu ANN w Stanach Zjednoczonych wskazuje, że w odniesieniu do skuteczności, produkt złożony azelastyna/flutykazon jest skuteczniejszy od INCS, które są z kolei skuteczniejsze od INAH [18].

Co istotne, wnioskowana interwencja została dopuszczona do obrotu w USA również w populacji pediatrycznej, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa [17]. Co prawda brakowało długoterminowych badań oceniających wpływ analizowanej interwencji na wzrost, ale ponieważ długotrwałe stosowanie donosowego flutykazonu wiązało się z brakiem istotnych niekorzystnych skutków w zakresie wzrostu i gęstości mineralnej kości, wydaje się wysoce nieprawdopodobne, aby produkt złożony azelastyna/flutykazon wykazywał taki wpływ – tym bardziej, że maksymalna zatwierdzona dawka dzienna jest dwa razy niższa niż w przypadku konwencjonalnych aerozoli donosowych flutykazonu [17].

Podsumowując, wyniki przeglądów systematycznych bez meta-analiz opartych na badaniach RCT oraz na badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, na istotne korzyści ze stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, w postaci redukcji nasilenia objawów nosowych i ocznych a także poprawą jakości życia.

Bardzo istotne jest szybkie rozpoczęcie działania ocenianej interwencji po podaniu donosowym.

Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji jest korzystny i dobrze poznany w toku licznych badań na dużych grupach pacjentów, z typowymi dla terapii donosowych działaniami niepożądanymi, głównie lokalnymi i o niewielkim nasileniu.

10. PODSUMOWANIE BADAŃ Z RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ DLA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 badań obserwacyjnych, jednoramiennych, z rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczących zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa: Price i wsp./van Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22], Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/ Agache i wsp. 2018 [34]/ Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/ Haahr i wsp. 2019 [37], Klimek i wsp. 2017 [23], Canonica i wsp. 2021 [31], De Jong i wsp. 2020 [24], Marth i wsp. 2024 [26], Kaulsay i wsp. 2018 [25], Stjarne i wsp. 2023 [30] oraz MASK [27]-[29].

Szczegóły dotyczące metod przeprowadzenia i wszystkich wyników z ww. badań znajdują się w rozdziale 17.5, natomiast poniżej przedstawiono podsumowanie kluczowych danych z tych badań.

Tabela 61. Zestawienie kluczowych informacji o metodach przeprowadzenia badań jednoramiennych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego donosowego: azelastyna/flutykazon) w terapii pacjentów z sezonowym lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa.

Badanie	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia
Price i wsp./van Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe	Pacjenci ≥ 12 lat z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa, N=1103	Produkt złożony azelastyna/flutykazon (Dymista®; 137 μg +50 μg /dawkę), donosowo, 2x dobę (jedna aplikacja do każdej dziurki, 2x dobę)	14 dni (2 tygodnie)
Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/ Agache i wsp. 2018 [34]/ Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/ Haahr i wsp. 2019 [37]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe	Pacjenci ≥ 12 lat z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa, N=2988	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, donosowo, 2x dobę (jedna aplikacja do każdej dziurki, 2x dobę)	Okolo 14 dni (2 tygodnie)
Klimek i wsp. 2017 [23]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe	Pacjenci dorośli z całorocznym sezonowym lub całorocznym+sezonowym m alergicznym nieżytem nosa (większość z umiarkowanym lub ciężkim), N=47	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, donosowo, 2x dobę do każdej dziurki (całkowita dawka dobową 548 μg azelastyny i 200 μg flutykazonu)	3 miesiące
Canonica i wsp. 2021 [31]	Badanie przekrojowe, ilościowe, oparte na kwestionariuszu on-line, wieloośrodkowe	Pacjenci dorośli z alergicznym nieżytem nosa, N=1004	Produkt złożony azelastyna/flutykazon (Dymista®)	Nie dotyczy, badanie ankietowe
De Jong i wsp. 2020 [24]	Badanie jednoramienne, kohortowe, typu przed-po leczeniu, retrospektywne	Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa i współistniejącą astmą, N=1188	Produkt złożony azelastyna/flutykazon	2 lata – 1 rok przed zastosowaniem produktu złożonego

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia
				azelastyna/flutykazon i 1 rok po jego zastosowaniu.
Marth i wsp. 2024 [26]	Badanie jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe	Pacjenci z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym +sezonowym) alergicznym nieżytem nosa, N=214	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, donosowo, 2x dobę do każdej dziurki (całkowita dawka dobową 548 µg azelastyny i 200 µg flutykazonu)	42 dni
Kaulsay i wsp. 2018 [25]	Badanie jednoramienne, prospektywne, jednoośrodkowe	Pacjenci z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa, N=53	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, donosowo, 2x dobę do każdej dziurki	Do 42 dni
Stjarne i wsp. 2023 [30]	Badanie jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe	Pacjenci z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa, N=161	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, donosowo, 2x dobę do każdej dziurki (całkowita dawka dobową 548 µg azelastyny i 200 µg flutykazonu)	Do 42 dni
Badanie o akronimie MASK [27]-[29]	Badanie obserwacyjne, prospektywne, przekrojowe, wieloośrodkowe	Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa, N=10 860	Dowolne leki, w tym produkt złożony azelastyna/flutykazon lub monoterapia furoinianem flutykazonu lub mometazonem, lub doustnym lekiem antyhistaminowym	Różny, w zależności od referencji

Tabela 62. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności z badań jednoramiennych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego donosowego: azelastyna/flutykazon) w terapii pacjentów z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa.

Badanie	Wynik
Zmiana nasilenia objawów ANN w skali VAS* względem wartości wyjściowych w ostatnim odnotowanym w badaniu dniu obserwacji:	
Price i wsp./van Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	Po 14 dniach (średnia zmiana): - 46,2 mm ($p<0,0001$ dla porównania względem wartości wyjściowej)
Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/Agache i wsp. 2018 [34]/Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/Haahr i wsp. 2019 [37] – populacja ogólna	Ostatniego dnia (około 14 dnia), średnia zmiana: -50,1 (SD=21,6) mm ($p<0,001$ dla porównania względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej)
Klimek i wsp. 2017 [23]	Po 3 miesiącach: redukcja ze średnio 84,3 mm do 26,2 (SD=7,2) mm
Marth i wsp. 2024 [26]	Po 42 dniach, średnia zmiana: -41,4 (SD=23,9) mm
Kaulsay i wsp. 2018 [25]	Po 42 dniach, średnia zmiana: -45,3 mm ($p<0,0001$ dla porównania względem wartości wyjściowej)
Stjarne i wsp. 2023 [30]	Po 42 dniach, średnia zmiana: -37,1 (28,2) mm ($p<0,0001$ dla porównania względem wartości wyjściowej)
Zmiana oceny wpływu ANN na jakość życia – zaburzenia snu, w skali VAS*, względem wartości wyjściowych w ostatnim odnotowanym w badaniu dniu obserwacji:	
Price i wsp./van Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	Po 14 dniach (średnia zmiana): -33,7 (SD=28,1) mm ($p<0,0001$ dla porównania względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej)
Zmiana oceny wpływu ANN na jakość życia – trudności w pracy/szkole, w skali VAS*, względem wartości wyjściowych w ostatnim odnotowanym w badaniu dniu obserwacji:	

Badanie	Wynik
Price i wsp./van Weissenbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	Po 14 dniach (średnia zmiana): -35,2 (SD=25,6) mm ($p<0,0001$ dla porównania względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej)
Zmiana oceny wpływu ANN na jakość życia – aktywności społecznej, w skali VAS*, względem wartości wyjściowych w ostatnim odnotowanym w badaniu dniu obserwacji:	
Price i wsp./van Weissenbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	Po 14 dniach (średnia zmiana): -33,3 (SD=25,8) mm ($p<0,0001$ dla porównania względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej)
Zmiana oceny wpływu ANN na jakość życia – aktywność na świeżym powietrzu, w skali VAS*, względem wartości wyjściowych w ostatnim odnotowanym w badaniu dniu obserwacji:	
Price i wsp./van Weissenbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	Po 14 dniach (średnia zmiana): -40,0 (SD=27,2) mm ($p<0,0001$ dla porównania względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, definiowaną, jako udokumentowany wynik w skali VAS <50 mm dla nasilenia objawów choroby	
Price i wsp./van Weissenbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	86,6%
Klimek i wsp. 2017 [23]	Po 1 miesiącu: 96%
Odsetek pacjentów z dobrze kontrolowanym ANN (VAS <38 mm)	
Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/Agache i wsp. 2018 [34]/Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/Haahr i wsp. 2019 [37] – populacja ogólna	Ostatniego dnia (około 14 dnia): 75,9%
Odsetek pacjentów z częściowo kontrolowanym ANN (VAS <55 mm)	
Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/Agache i wsp. 2018 [34]/Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/Haahr i wsp. 2019 [37] – populacja ogólna	Ostatniego dnia (około 14 dnia): 93,0%

*redukcja wyniku w skali VAS oznacza redukcję nasilenia objawów choroby lub redukcję negatywnego wpływu na jakość życia w danym aspekcie.

W wyniku zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w zidentyfikowanych badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej zaobserwowano:

- istotną statystycznie (i klinicznie) i szybką redukcją nasilenia objawów ANN w skali VAS względem wartości wyjściowych [20]-[22], [32]-[37], [23], [26], [25], [30];
- szybką (już od 1 dnia) i trwałą kontrolę objawów obserwowano również u pacjentów, niezależnie od fenotypu ANN (tj. sezonowego, całorocznego lub sezonowego+całorocznego ANN) lub wieku (tj. 12–17 lat, 18–65 lat, 65 lat) [32]-[37] czy współistniejące astmy [20]-[22];
- wysokim odsetkiem pacjentów z dobrą kontrolą objawów ANN (VAS <38 mm lub VAS <50 mm) [20]-[22], [23], [32]-[37] jak i z częściową kontrolą ANN (VAS <55 mm) [32]-[37];
- istotną poprawą jakości snu, w tym odsetka pacjentów z bardzo dobrą lub dobrą jakością snu względem wartości wyjściowych, przy jednoczesnym obniżeniu odsetka chorych z bardzo złą jakością snu [26], [25], [30];
- redukcję częstości stosowania leków łagodzących objawy astmy w subpopulacji ze współistniejącą astmą, względem wartości wyjściowych [20]-[22];
- poprawę węchu w zakresie progu wyczuwalności, dyskryminacji (rozróżniania zapachów) jak również identyfikacji zapachów względem wartości wyjściowych [23];

- istotną statystycznie (i klinicznie) poprawą jakości życia w aspekcie snu, trudności w pracy/szkole, aktywności społecznej i aktywności na świeżym powietrzu względem wartości wyjściowych [20]-[22];
- poprawą jakości życia, w postaci zwiększenia odsetka pacjentów uznających swoją jakość życia za doskonałą względem wartości wyjściowych [31];
- obniżeniem odsetek pacjentów stosujących jednocześnie wiele leków względem wartości wyjściowych [31];
- obniżeniem o 25% liczby wizyt lekarskich w ciągu toku [31] i obniżeniem o 35% liczby wizyt w aptecce w przeliczeniu na rok [31];
- wysokim odsetkiem (70%) pacjentów, którzy byli bardziej zadowoleni z leczenia ocenianą interwencją w porównaniu z poprzednimi terapiami [31];
- istotną redukcją ostrych zdarzeń oddechowych, redukcją domeny ryzyka kontroli astmy oraz redukcją średniej dawki stosowanych jednocześnie SABA (krótko działających leków rozszerzających oskrzela) oraz dziennej dawki wziewnych kortykosteroidów, w subpopulacji pacjentów ze współistniejącą astmą [24];
- poprawą wyglądu błony śluzowej nosa w badaniu endoskopowym, w zakresie obecności i intensywności obrzęku, wydzieliny oraz zaczerwienienia błony śluzowej nosa względem wartości wyjściowych [25];
- wyższą skutecznością względem monoterapii samymi donosowymi kortykosteroidami czy donosowymi lekami antyhistaminowymi [27]-[29].

Tabela 63. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z badań jednoramiennych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego donosowego: azelastyna/flutykazon) w terapii pacjentów z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa.

Badanie	Wynik
Odsetek pacjentów, z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym	
Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/Agache i wsp. 2018 [34]/Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/Haahr i wsp. 2019 [37] – populacja ogólna	10,67%
Odsetek pacjentów z co najmniej jednym ciężkim zdarzeniem/działaniem niepożądanym	
Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/Agache i wsp. 2018 [34]/Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/Haahr i wsp. 2019 [37] – populacja ogólna	0%
Marth i wsp. 2024 [26]	0%
Kaulsay i wsp. 2018 [25]	0%
Stjarne i wsp. 2023 [30]	0%
Odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych	
Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/Agache i wsp. 2018 [34]/Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/Haahr i wsp. 2019 [37] – populacja ogólna	0,4%
Stjarne i wsp. 2023 [30]	0,6%
Odsetek pacjentów, z co najmniej jednym działaniem niepożądanym	

Badanie	Wynik
Price i wsp./van Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	1,3%
Marth i wsp. 2024 [26]	0,9%
Kaulsay i wsp. 2018 [25]	3,8%
Stjarne i wsp. 2023 [30]	0,6%
3 najczęściej raportowane w badaniu zdarzenia/działania niepożądane	
Price i wsp./van Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	krwawienie z nosa (0,4%), zaburzenia węchu i smaku (0,3%), ból głowy (0,2%), duszność (0,2%)
Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/Agache i wsp. 2018 [34]/Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/Haahr i wsp. 2019 [37] – populacja ogólna	zaburzenia węchu i smaku, kichanie, dyskomfort w nosie
Marth i wsp. 2024 [26]	zmęczenie i zawroty głowy, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, świąd i ból głowy
Kaulsay i wsp. 2018 [25]	zmęczenie, sedacja
Stjarne i wsp. 2023 [30]	ból warg i krwawienie z nosa

Produkt złożony azelastyna/flutykazon był ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów; w zidentyfikowanych badaniach:

- odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym wynosił do 10,67% [32]-[37], a z działaniem niepożądanym – w zależności od badania od 0,6% [30] do 1,3% [20]-[22];
- nie odnotowano przypadków ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych [32]-[37], [25], [26], [30];
- odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń/działań niepożądanych był bardzo niski i wynosił w zależności od badania od 0,4% [32]-[37] do 0,6% [30];
- najczęściej obserwowane zdarzenia/działania niepożądane miały zazwyczaj charakter miejscowy (krwawienia z nosa, zaburzenia węchu i smaku, dyskomfort w nosie) lub prawdopodobnie częściowo związany z przebiegiem jednostki chorobowej (ból głowy, zmęczenie, kichanie, duszność, zmęczenie).

11. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO AZELASTYNY CHLOROWODOREK I FLUTYKAZONU PROPIONIAN

W celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w leczeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego Flutixon Nasal® [39];
- ulotki dołączonej do produktu leczniczego Dymista® (azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian), o analogicznym składzie jak wnioskowana interwencja, opublikowanej przez FDA [40];
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [41].

Nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), *Health Canada* czy *The Uppsala Monitoring Centre*.

Szczegółowe wyniki i wnioski z ww. opracowań dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji zostały opisane w rozdz. 17.7, w Aneksie, natomiast poniżej przedstawiono podsumowanie kluczowych informacji.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu złożonego azelastyny chlorowodorek/ flutykazonu propionian należą 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), a także krwawienia z nosa, suchość w jamie ustnej czy ból głowy [39], [40]. Możliwe jest wystąpienie ogólnoustrojowych działań niektórych kortykosteroidów podawanych donosowo, zwłaszcza, gdy stosowane są w dużych dawkach przez dłuższy okres. W rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie osteoporozy, gdy glikokortykosteroidy podawane były donosowo przez długi czas [39]. Z uwagi na ryzyko wystąpienia miejscowych działań niepożądanych, np. krwawienie z nosa, owrzodzenia nosa, perforacje przegrody nosowej, upośledzone gojenie się ran, zakażenie *Candida albicans*, należy unikać stosowania produktu złożonego azelastyny chlorowodorek/flutykazonu propionian u pacjentów z niedawnymi owrzodzeniami nosa, operacją nosa lub urazem nosa [40].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi w czasie stosowania azelastyny/flutykazonu były:

- do Lareb: zaburzenia układu nerwowego (n=122), zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej (n=113), zaburzenia układu pokarmowego (n=53), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (n=73) [41];
- do VigiBase® to: stany ogólne i reakcje w miejscu podania (n=14 781), zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej (n=13 836), zranienia i zatrucia (n=12 567), zaburzenia układu nerwowego (n=7 109), zaburzenia związane z produktem (n=4 946), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=3 950) [41].

Należy zaznaczyć, że produkt złożony azelastyny chlorowodorek/ flutykazonu propionian jest od kilkunastu lat stosowany w praktyce klinicznej, a jego profil bezpieczeństwa jest bardzo dobrze poznany w toku wieloletnich badań. Najczęściej występujące działania niepożądane mają najczęściej charakter miejscowy i/lub częściowo mają związek z rozpatrywaną jednostką chorobową.

12. DYSKUSJA

Alergiczny nieżyt nosa to (zarówno sezonowy jak i całoroczny) 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 [147], [148], 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 zaniepokojenia z uwagi na częste smarkanie [158], [157], [159], [160]. **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 nieżytu nosa są istotnym ekonomicznym czynnikiem w opiece zdrowotnej i gospodarce [137].**

Podstawowymi grupami leków stosowanych w leczeniu objawów ANN są donosowe glikokortykosteroidy (INCS) oraz leki antyhistaminowe. 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 [137], [158]. Pomimo dostępności na rynku, aktualnie w Polsce [134]:

- 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.

Celem niniejszej analizy klinicznej była więc ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) 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.

W analizie klinicznej uwzględniono szereg dowodów naukowych, dotyczących:

- równoważności farmaceutycznej preparatu złożonego Flutixon Nasal® (azelastyny chlorowodorek 137 µg/flutykazonu propionian 50 µg na dawkę; aerozol do nosa) względem oryginalnego produktu referencyjnego Dymista®, o takim samym składzie;
- biodostępności i dyspozycji produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian (Dymista®) względem azelastyny chlorowodoru i flutykazonu propionianu stosowanych w osobnych, dostępnych na rynku preparatach;
- porównań bezpośrednich i pośrednich z komparatorami;
- danych płynących z meta-analiz badań randomizowanych dotyczących efektywności produktu złożonego azelastyna/flutykazon;
- danych z badań z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących efektywności praktycznej produktu złożonego azelastyna/flutykazon.

Ocena zgodności populacji i interwencji wnioskowanej, z uwzględnioną w zidentyfikowanych referencjach

[REDACTED] a w badaniach biodostępności - Derendorf i wsp. 2012 [7]-[9] oraz Qi i wsp. 2023 [6] uczestniczyli zdrowi ochotnicy, co jednakże jest typowe dla tego rodzaju badań.

W pozostałych badaniach pierwotnych włączonych do analizy klinicznej jak również w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych (przeglądach systematycznych¹) uczestniczyli pacjenci ≥ 12 roku życia z ANN (sezonowym lub całorocznym lub populacja mieszana tj. osoby z całorocznym+sezonowym ANN). W niektórych badaniach - De Jong i wsp. 2020 [24] oraz Sousa-Pinto i wsp. 2025 (MASK-Air) [5], MASK [27]-[29] nie sprecyzowano typu ANN; przy czym można przypuszczać, że była to populacja mieszana z całorocznym lub sezonowym ANN. Stopień nasilenia choroby u uczestników włączonych do analizy klinicznej badań pierwotnych był umiarkowany lub ciężki (ocena ciężkości na podstawie nasilenia objawów w skali VAS, TNSS lub kryteriów ARIA). Podobne założenia przyjęto w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych (lub włączano badania w populacji z objawami umiarkowanym lub ciężkimi ANN). W badaniach pierwotnych włączonych do analizy (zwłaszcza w badaniach jednoramiennych) wskazywano najczęściej, że pacjenci stosowali produkt złożony azelastyna/flutykazon, ponieważ wcześniejsze terapie byłyby niewystarczające do kontroli objawów lub w charakterystyce wyjściowej podawano liczbę i rodzaj stosowanych wcześniej terapii z powodu ANN (najczęściej były tj. INCS lub leki antyhistaminowe donosowe).

Biorąc pod uwagę powyższe dane, można uznać, że populacja pacjentów uwzględnionych w badaniach pierwotnych i opracowaniach wtórnych włączonych do analizy klinicznej jest

¹ W niektórych przeglądach uwzględniono również pojedyncze badania w populacji pacjentów < 12 roku życia, niemniej jednak zdecydowana większość badań zakwalifikowanych do tych opracowań była przeprowadzona w populacji > 12 roku życia.

zasadniczo zgodna z populacją wnioskowaną, ponieważ obejmuje w wysokim stopniu pacjentów z założonej kategorii wiekowej, z odpowiednim nasileniem objawów choroby i typem ANN, w przeszłości najczęściej leczonych z INCS i/lub lekami antyhistaminowymi.

Zgodnie z ChPL Flutixon Nasal® [39] dawkowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) to jedna dawka (**azelastyna/flutykazon, 137 µg+50 µg/dawkę** na dawkę donosową) rozpylona w każdym otworze nosowym dwa razy na dobę (rano i wieczorem), co daje całkowitą dawkę dobową 548 µg azelastyny i 200 µg flutykazonu.

natomiast w badaniu biodostępności Derendorf i wsp. 2012 [7]-[9] oraz Qi i wsp. 2023 [6] produkt złożony azelastyna/flutykazon stosowano w zalecanej dawce na jedno rozpylenie, przy czym do jednego nozdrza podawano dwa rozpylenia.

W badaniu Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3], zarówno produkt złożony azelastyna/flutykazon jak i komparator – produkt złożony olopatadyna/mometazon stosowano zgodnie z zalecanym dawkowaniem w grupie I (dla produktu złożonego olopatadyna/mometazon – Ryaltris®), rekomendowanym dawkowaniem jest stosowanie dwóch dawek do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę [161]. Z kolei w badaniu ankietowym Fifer i wsp. 2023 [4] nie podano dokładnego dawkowania, niemniej jednak biorąc pod uwagę że pacjenci stosowali produkt leczniczy Dymista® oraz produkt leczniczy Ryaltris®, wysoce prawdopodobne jest, że było to dawkowanie zgodne z zalecanym. Podobnie w badaniu Sousa-Pinto i wsp. 2025 (MASK-Air) [5] nie podano dawkowania stosowanych w nim produktów złożonych.

W badaniach jednoramiennych na podstawie informacji o częstotliwości dawkowania i/lub dawce dobowej lub na podstawie informacji o stosowanym produkcie leczniczym można stwierdzić, że dawkowanie było zgodne z zalecanym. Jedynie w badaniu De Jong i wsp. 2020 [24] oraz MASK [27]-[29] nie wskazano konkretnie danych dotyczących dawkowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon.

Podobnie zidentyfikowanych w przeglądach systematycznych z meta-analizami [10]-[14] uwzględniano badania głównie dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon, stanowiące głównie badania rejestracyjne, a dawkowanie ocenianej interwencji było najczęściej zgodne z rekomendowanym.

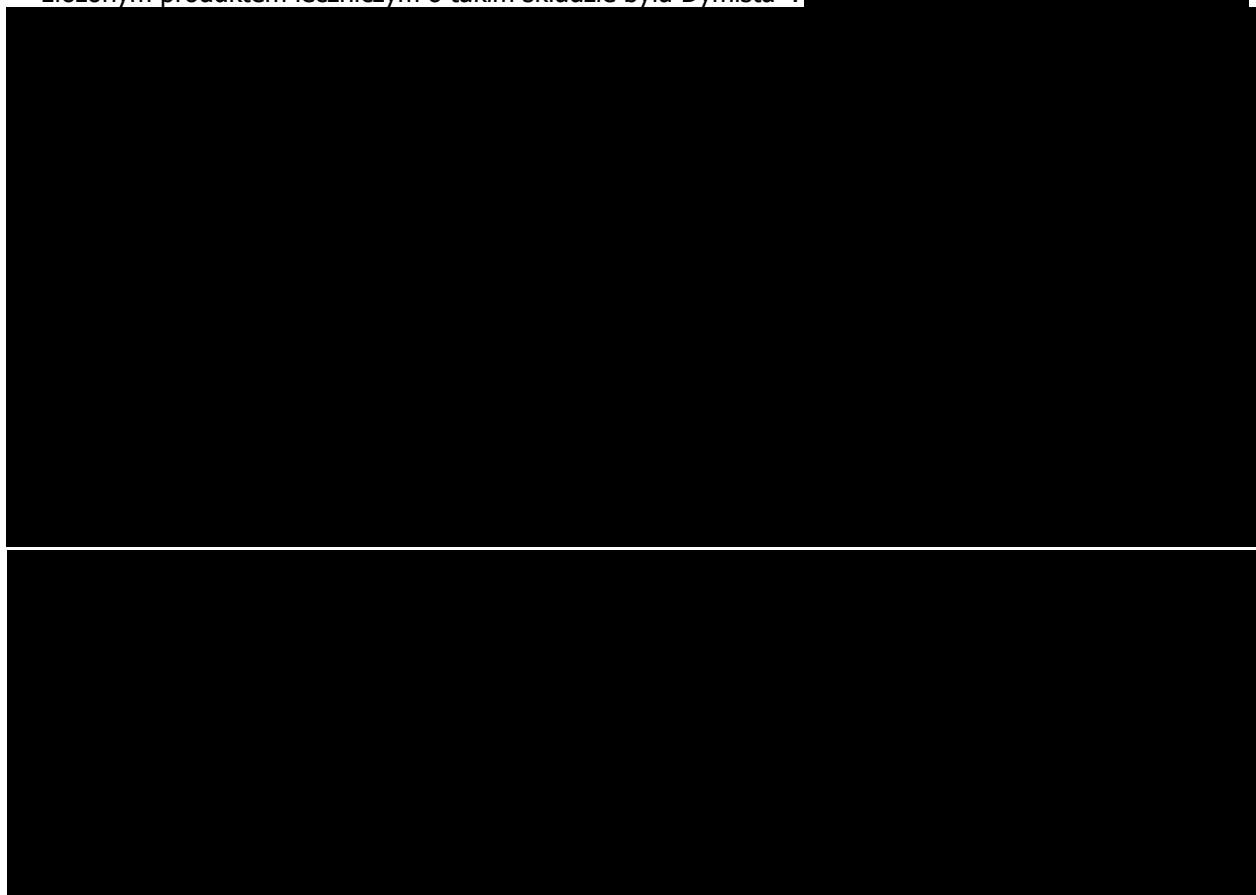
Zatem zgodność interwencji w referencjach uwzględnionych a analizie klinicznej należy ocenić jako wysoką.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach klinicznych i opracowaniach wtórnych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest wysokie, ze

względu na wysoką reprezentatywność zarówno populacji chorych i reprezentatywność zastosowanej interwencji.

Omówienie kluczowych wyników i wniosków z analizy klinicznej

Donosowe produkty złożone z azelastyny i flutykazonu są od ponad dekady stosowane w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (umiarkowanym do ciężkiego). Pierwszym zarejestrowanym złożonym produktem leczniczym o takim składzie była Dymista®.



Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego donosowego azelastyna/flutykazon została wielokrotnie udowodniona w dużych, randomizowanych badaniach klinicznych (i meta-analizach tych badań opisanych w analizie klinicznej [10]-[14], [19], w porównaniu z placebo, jak również w porównaniu z monoterapiami donosowym flutykazonem czy donosową azelastyną, w populacji pacjentów z ANN. Co ważne, przewagę produktu złożonego nad monoterapiami jego składnikami wykazano w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności, tj. redukcji objawów nosowych w skali TNSS, objawów ocznych w skali TOSS. Należy zaznaczyć, że Total Nasal Symptom Score (TNSS) to standaryzowany pomiar stosowany w badaniach klinicznych w celu oceny nasilenia objawów nosowych. Jest to suma wyników dla nieżyty nosa, zatkanego nosa, swędzenia nosa i kichania, każdy oceniany w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza brak objawów, a 3 oznacza poważne objawy. FDA zaleca stosowanie TNSS zgłaszanego przez pacjenta jako podstawowego pomiaru skuteczności produktów leczniczych leczących alergiczny nieżyt nosa [162]. Z kolei Total Ocular

Symptom Score (TOSS) to kwestionariusz służący do pomiaru nasilenia alergicznego zapalenia spojówek i innych objawów ocznych, które często towarzyszą ANN. Ocenia on doświadczenie pacjenta z objawami, takimi jak swędzenie, zaczerwienienie, łzawienie [163]. Oznacza to, że wnioskowana interwencja pozwala na redukcję nasilenia najbardziej uciążliwych objawów ANN, co przekłada się na istotną poprawę jakości życia pacjentów, ocenianą w kwestionariuszu RQLQ [10], [11], [19].

Co istotne, wyniki licznych, dużych, uwzględniających nawet >1000 pacjentów badań z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wysoką skuteczność produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu pacjentów z ANN, niezależnie od typu (całoroczny czy sezonowy), płci, wieku czy współistniejącej astmy [20]-[22], [32]-[37], [23], [26], [25], [30]. W porównaniu ze stanem wyjściowym zastosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z istotną i trwałą redukcją nasilenia objawów nosowych, która następuje już od 1 dnia terapii [32]-[37]. Rozpoczęcie działania produktu złożonego azelastyna/flutykazon obserwowane jest bardzo szybko po podaniu, tj. już po 5 minutach [39].

Szybkość działania ma szczególne znaczenie w sezonowym ANN, ponieważ pacjenci przy kontakcie z alergenem, zwłaszcza przy dużym jego stężeniu, reagują szybkimi nasilonymi objawami (np. kichanie salwami, świąd nosa, wodnista lejąca wydzielina). W takich przypadkach natychmiastowa redukcja nasilenia objawów jest wysoce ceniona przez pacjentów [168].

Obserwowana jest także istotna statystycznie (i klinicznie) poprawa jakości życia w aspekcie snu, trudności w pracy/szkole, aktywności społecznej i aktywności na świeżym powietrzu względem wartości wyjściowych [20]-[22], [26], [25], [30] a także poprawa wyglądu błony śluzowej nosa w badaniu endoskopowym, w zakresie obecności i intensywności obrzęku, wydzieliny oraz zaczerwienienia błony śluzowej nosa względem wartości wyjściowych [25]. Co znamienne, oceniana interwencja cechuje się wyższą skutecznością względem monoterapii samymi donosowymi kortykosteroidami czy donosowymi lekami antyhistaminowymi [27]-[29], a wysoki odsetek pacjentów jest bardziej zadowolonych z leczenia ocenianą interwencją w porównaniu z poprzednimi terapiami [31]. Redukcja stanu zapalnego w śluzówce nosa powoduje również poprawę węchu w zakresie progu wyczuwalności, dyskryminacji (rozróżniania zapachów) jak również identyfikacji zapachów względem wartości wyjściowych [23]. Zastosowanie produktu złożonego może mieć również inne pozytywne konsekwencje, mianowicie obniżyć nawet o 25% liczbę wizyt lekarskich w ciągu roku [31] i obniżyć o 35% liczby wizyt w apteczkę w przeliczeniu na rok [31]. Wszystkie powyższe efekty stosowania ocenianej interwencji mogą przełożyć się na niższe koszty zarówno pośrednie jak i bezpośrednie generowane przez ANN.

Profil bezpieczeństwa produktu złożonego azelastyna/flutykazon jest dobrze poznany w toku wieloletnich badań, a działania niepożądane są typowe dla preparatów stosowanych donosowo – a więc o charakterze miejscowym w postaci krwawienia z nosa, zaburzenia węchu i smaku, dyskomfortu w nosie lub prawdopodobnie częściowo związane z przebiegiem jednostki chorobowej (ból głowy,

zmęczenie, kichanie, duszność, zmęczenie) [32]-[37], [25], [26], [30]. W ChPL Flutixon Nasal® zaznaczono, że możliwe jest wystąpienie ogólnoustrojowych działań niektórych kortykosteroidów podawanych donosowo, zwłaszcza, gdy stosowane są w dużych dawkach przez dłuższy okres. W rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie osteoporozy, gdy glikokortykosteroidy podawane były donosowo przez długi czas [39]. Niemniej jednak donosowe sterydy są podawane miejscowo i mają niską dostępność ogólnoustrojową, wywierają zatem mniej działań niepożądanych niż sterydy podawane ogólnoustrojowo i są bezpieczniejsze w stosowaniu. Donosowe kortykosteroidy wykazały doskonały profil bezpieczeństwa w ciągu 3 dekad stosowania.

Wyniki badania RCT [2]-[3] (w przypadku którego ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako niejasne) oraz najnowszej meta-analizy sieciowej Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10] opartej na badaniach RCT [10], a więc dowody naukowe o najwyższej dostępnej wiarygodności wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (zmiany nasilenie objawów nosowych w skali TNSS ocznych w skali TOSS czy jakości życia związanej ze zdrowiem w kwestionariuszu RQLQ) i profilu bezpieczeństwa pomiędzy produktem złożonym azelastyna/flutykazon a produktem złożonym olopatadyna/mometazon, w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa. Dowody z badania o niższej wiarygodności Fifer i wsp. 2023 [4] wskazują na pewne różnice pomiędzy interwencjami w zakresie niektórych punktów końcowych związanych z satysfakcją leczenia, na korzyść komparatora. Niemniej jednak badanie Fifer i wsp. 2023 [4] posiadało pewne istotne ograniczenie, tj. było przeprowadzone w formie ankiety on-line, występowały w nim pewne różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami, np. w odsetku uczestników, którzy stosowali daną terapię jako przepisaną przez lekarza vs na podstawie samodzielnej decyzji; a także brak dokładnych danych na temat czasu stosowania rozpatrywanych interwencji i stosownego dawkowania leków. W przypadku badania obserwacyjnego Sousa-Pinto i wsp. 2025 (MASK-Air) [5] nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy produktem złożonym azelastyna/flutykazon a produktem złożonym olopatadyna/mometazon w zakresie satysfakcji z leczenia, w populacji pacjentów z ANN, zatem wyniki badań o niższej wiarygodności nie są jednoznaczne w tym aspekcie.

Nie zidentyfikowano badań odnoszących się do porównania zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem komparatora tj. jego składników stosowanych w postaci oddzielnych preparatów, zarówno w zakresie efektywności klinicznej/praktycznej jak i oceny stopnia przestrzegania zaleceń. Nie było możliwe również przeprowadzenie porównania pośredniego, z uwagi na homogenność badań RCT dla interwencji wnioskowanej i komparatora w zakresie populacji, okresu leczenia i/lub dawkowaniu wspólnego komparatora, co stanowi ograniczenie analizy klinicznej. Niemniej jednak w przypadku licznych schorzeń, w tym np. nadciśnienia tętniczego udowodnione jest, że im

prostszy sposób i schemat podawania leków, tym compliance, czyli przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów, jest lepsze [1], [165]. Dostępne dane wskazują, że farmakoterapie produktami złożonymi wiążą się z niższym zużyciem zasobów szpitalnych oraz niższymi kosztami bezpośredniej opieki ambulatoryjnej. Nawet biorąc pod uwagę wyższe koszty leków związane z produktami złożonymi, w warunkach niemieckich wykazano ze w czterech z siedmiu porównań kohortowych nadal występował efekt redukcji kosztów w zakresie ogólnych bezpośrednich wydatków związanych z terapią zdarzeń sercowo- naczyniowych i ogólnych wydatków na opiekę zdrowotną, dotyczącymi terapii zdarzeń sercowo-naczyniowych [165]. Biorąc pod uwagę, że zarówno w skład interwencji wnioskowanej (produktu złożonego azelastyna/flutykazon) jak i komparatora (terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów) wchodzi te same substancje czynne i jednocześnie, o analogicznej biodostępności jak wykazano w badaniach Derendorf i wsp. 2012 [7] oraz Qi i wsp. 2023 [6], należy zakładać, że brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej i komparatora, stosowanych w analogicznych dawkowaniach. Można natomiast przypuszczać, że zastosowanie wnioskowanej interwencji będzie łatwiejsze i wygodniejsze dla pacjentów, co może przekładać się na lepsze przestrzeganie zaleceń terapii.

Podobnie, nie zidentyfikowano żadnych badań dotyczących zastosowania innego komparatora, mianowicie terapii skojarzonej donosową azelastyną i mometazonem w postaci osobnych produktów, co stanowi ograniczenie analizy klinicznej. Biorąc pod uwagę, że azelastyna stosowana donosowo jest składnikiem ocenianej interwencji jak i komparatora, a substancją różniącą obie opcje terapeutyczne jest zastosowany donosowy kortykosteroid, tj. flutykazon w postaci propionianu vs mometazon, przeprowadzono analizę porównawczą obu sterydów, na podstawie aktualnego, zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową - Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]. Wyniki ww. meta-analizy sieciowej wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo mometazonu względem flutykazonu (propionianu) w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa a także porównywalne bezpieczeństwo mometazonu względem flutykazonu (propionianu) w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa. W niektórych punktach końcowych w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wykazano przewagę mometazonu względem flutykazonu (propionianu). Niemniej jednak można przypuszczać, że efektywność wnioskowanej interwencji tj. produktu złożonego azelastyna/flutykazon będzie porównywalna względem zastosowania terapii skojarzonej mometazonem i flutykazonem (w postaci propionianu), w postaci osobnych produktów, w populacji ogólnej pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Jednocześnie należy zaznaczyć, pomimo, że na świecie dostępnych jest kilka donosowych sterydów i leków antyhistaminowych, które można stosować w ramach terapii skojarzonej, jak również produkt złożony olopatadyna/mometazon to właśnie produkt złożony azelastyna/flutykazon, z uwagi na wysoką skuteczność kliniczną i dobry profil bezpieczeństwa pozostaje wciąż podstawą rekomendacji i wielu wytycznych, w których zalecany jest do leczenia umiarkowanego lub ciężkiego alergicznego nieżytku nosa

[164], [137]. Ponadto produkt złożony azelastyna/flutykazon spełnia oczekiwania pacjentów co do optymalnej opcji leczenia, która szybko i efektywnie łagodzi objawy choroby, jest łatwa w użyciu i cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa [164].

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 o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, 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 niezadowalających efektów monoterapii INCS lub lekiem antyhistaminowym. Ponadto wnioskowana interwencja spełnia oczekiwania pacjentów, co do preparatu o szybkim początku działania, łatwości stosowania i dobrym profilem bezpieczeństwa, dobrze poznanym w toku licznych badań.

13. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak badań uwzględniających porównanie wnioskowanej interwencji z komparatorami – terapią skojarzoną azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów jak również terapią skojarzoną azelastyną i mometazonem w postaci osobnych produktów;
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskowanej interwencji z komparatorami – terapią skojarzoną azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów jak również terapią skojarzoną azelastyną i mometazonem w postaci osobnych produktów w populacji pacjentów z ANN (dostępność jedynie badań równoważności farmaceutycznej);
- w zidentyfikowanych badaniach pierwotnych stosowani najczęściej produkt złożony Dymista

Ograniczenia zidentyfikowanych badań pierwotnych dla produktu złożonego z azelastyny i flutykazonu:

- Derendorf i wsp. 2012 [7] – badania biodostępności, niezamaskowane, z jednokrotnym podaniem przydzielonej terapii, przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, co jest jednakże typowe dla tego typu badań;
- Qi i wsp. 2023 [6] – badania biodostępności, niezamaskowane, z jednokrotnym podaniem przydzielonej terapii, przeprowadzone na zdrowych ochotnikach w populacji chińskiej, co jest jednakże typowe dla tego typu badań;
- badanie Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3] – w badaniu uczestniczyli pacjenci, u których alergię została wywołana poprzez ekspozycję na pyłki w komorze ekspozycji środowiskowej; relatywnie niewielka liczba pacjentów z poszczególnych grupach (po 36 osób); nie podano wartości liczbowej różnicy pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorem w zakresie zmiany wyniku w skali iTOSS;
- Sousa-Pinto 2025 [5] - badanie obserwacyjne, polegające na ocenie różnych aspektów związanych z objawami i terapią ANN, na podstawie danych raportowanych przez anonimowych pacjentów

korzystających z aplikacji mobilnej Allergy Diary–MASKair, dostępnej bezpłatnie w Google Play i Apple App Store; diagnoza choroby nie była potwierdzona przez personel medyczny, a jedynie deklarowana przez pacjentów; brak charakterystyki wyjściowej (demograficznej) subpopulacji stosującej azelastynę/flutykazon (brak danych na temat dawkowania leku); brak informacji na temat wcześniej stosowanych terapii;

- Fifer i wsp. 2023 [4] - badanie obserwacyjne, przeprowadzone w formie ankiety on-line, oceniające głównie satysfakcję z leczenia pacjentów; występowały pewne różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami, np. w odsetku uczestników, którzy stosowali daną terapię jako przepisaną przez lekarza vs na podstawie samodzielnej decyzji; brak dokładnych danych na temat czasu stosowania rozpatrywanych interwencji i stosownego dawkowania leków;
- Price i wsp./van Weissenbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]–[22], Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/ Agache i wsp. 2018 [34]/ Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/ Haahr i wsp. 2019 [37], Marth i wsp. 2024 [26], Stjarne i wsp. 2023 [30] – badania obserwacyjne, jednoramienne;
- Klimek i wsp. 2017 [23] - badanie obserwacyjne, jednoramienne, relatywnie niewielka liczba pacjentów (<50), oceniano głównie punktu końcowe związane z wężchem;
- Canonica i wsp. 2021 [31] – badanie ankietowe;
- De Jong i wsp. 2020 [24] – badanie jednoramienne (typu przed/po) oceniające wyniki leczenia astmy u pacjentów z ANN i współistniejącą astmą, przed i po zastosowaniu produktu złożonego azelastyna/flutykazon; brak danych na temat dawkowania ocenianej interwencji, przy czym prawdopodobnie było ono zgodne z zarejestrowanym;
- Kaulsay i wsp. 2018 [25] - badanie obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=53);
- badanie o akronimie MASK [27]–[29] – badanie obserwacyjne, przekrojowe, polegające na ocenie różnych aspektów związanych z objawami i terapią ANN, na podstawie danych z raportowanych przez anonimowych pacjentów korzystających z aplikacji mobilnej Allergy Diary–MASKair, dostępnej bezpłatnie w Google Play i Apple App Store; diagnoza choroby nie była potwierdzona przez personel medyczny; brak charakterystyki wyjściowej (demograficznej) subpopulacji stosującej azelastynę/flutykazon (brak danych na temat dawkowania leku); brak informacji na temat wcześniej stosowanych terapii.

Ograniczenia opracowań wtórnych:

- Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]:
 - brak uwzględnienia w sieci badań dotyczących azelastyny/flutykazonu w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa;
 - niektóre porównania aktywnych metod leczenia opierały się wyłącznie na dowodach pośrednich, a większość zidentyfikowanych badań dotyczyła porównania aktywnej

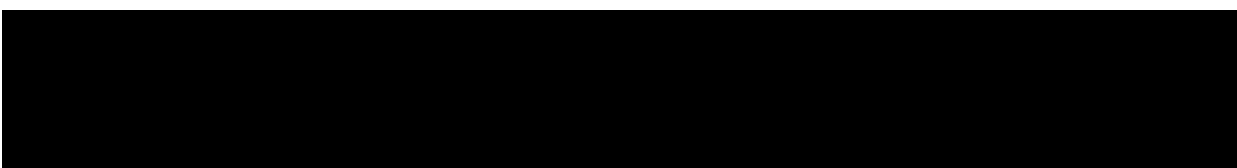
- interwencji z placebo; niemniej jednak dowody bezpośrednie (porównania bezpośrednie) i pośrednie były spójne dla większości analiz, dla których były dostępne;
- mniejszość włączonych badań pierwotnych została sklasyfikowana jako obarczona niskim ryzykiem błędu systematycznego. W większości badań występował słaby opis domen generowania kodu randomizacji, ukrycia kodu alokacji i zaślepiania uczestników i personelu. Obawy dotyczące ryzyka błędu systematycznego były jednym z czynników związanych z niską lub bardzo niską pewnością dowodów w przypadku niektórych porównań;
 - w przypadku niektórych leków w kilku badaniach podstawowych obliczono TNSS na podstawie jedynie trzech objawów nosowych (dane takie nie zostały zagregowane z danymi z TNSS opartymi na czterech objawach, ponieważ uznano, że reprezentują one różne definicje;
- Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]:
 - zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT uwzględniające porównanie azelastyny/flutykazonu względem placebo w całorocznym alergicznym nieżycie nosa;
 - kilka badań sklasyfikowano, jako obarczone niejasnym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego, często z powodu słabego opisu metod randomizacji, ukrywania alokacji i zaślepiania uczestników i personelu;
 - Zhong i wsp. 2022 [12]:
 - z uwagi na uwzględnienie badań o okresie obserwacji/leczenia wynoszącym 2 tygodnie, trudno jest ekstrapolować uzyskane wyniki na dłuższy okres obserwacji;
 - uwzględniono także badania w populacji <12 roku życia;
 - Debbaneh i wsp. 2019 [13]:
 - przeprowadzenie meta-analizy było możliwe jedynie dla jednego punktu końcowego – nasilenia objawów nosowych w skali TNSS;
 - uwzględniono także badania w populacji <12 roku życia;
 - Feng i wsp. 2016 [14]:
 - w przeglądzie skupiono się na porównaniu dowolnej kombinacji: donosowy kortykosteryd + lek antyhistaminowy (doustny lub donosowy), jednakże w praktyce przedstawiono porównania dla donosowego kortykosteroidu+donosowego leku antyhistaminowego, w którym większość włączonych badań dotyczyła zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon;
 - uwzględniono także badania w populacji <12 roku życia;
 - w części porównań występowała umiarkowana heterogenność (na podstawie wyników testu I²);
 - nie przeprowadzono analiz wrażliwości jak również meta-analizy dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa;
 - Berger i wsp. 2015 [18], Klimek i wsp. 2021 [15]:

- przegląd systematyczny bez meta-analizy, o bardzo słabej jakości metodologicznej; brak jakości metodologicznej badań i przedstawienia diagramu PRISMA, obrazującego proces selekcji badań;
- uwzględniono także badania w populacji <12 roku życia;
- Klimek i wsp. 2016 [16], Klimek i wsp. 2015 [17]:
 - przegląd systematyczny bez meta-analizy, o bardzo słabej jakości metodologicznej; brak jakości metodologicznej badań i przedstawienia diagramu PRISMA, obrazującego proces selekcji badań;
- Zhang i wsp. 2025 [19]:
 - w przeglądzie skupiono się przede wszystkim na porównaniu pomiędzy sobą poszczególnych klas leków, a wyniki dotyczące indywidualnych substancji czynnych w monoterapii czy w terapii skojarzonej przedstawiono jedynie w porównaniu względem placebo.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

14. WNIOSKI KOŃCOWE

- I. Wnioskową interwencję stanowi donosowy produkt złożony Flutixon Nasal®, zawierający w swoim składzie dwie substancje czynne o różnych mechanizmach działania: azelastynę (w postaci chlorowodoru), będącą lekiem antyhistaminowym H1 II generacji i flutykazon (w postaci propionianu), należący do glikokortykosteroidów, które wykazują działanie synergistyczne w odniesieniu do łagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz zapalenia błony śluzowej nosa z zapaleniem spojówek.



- III. Połączenie stosowanych donosowo azelastyny i flutykazonu jest wysoce skuteczne w leczeniu objawowym pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa (całorocznym lub sezonowym), u których stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid było niewystarczające. Połączenie to jest rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej. Wyniki licznych meta-analiz wskazują, że zastosowanie rozpatrywanej interwencji w porównaniu z placebo, czy monoterapiami azelastyną lub flutykazonem wiąże się z większą redukcją nasilenia objawów, nosowych, objawów ocznych, a także poprawą jakości życia. Podobnie wyniki licznych, dużych badań obserwacyjnych wskazują, że zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon wiąże się z szybką i trwałą redukcją nasilenia objawów ANN, niezależnie od fenotypu ANN (tj. sezonowego, całorocznego lub sezonowego+całorocznego ANN), wieku czy współistniejące astmy; poprawą jakości życia w aspekcie snu, trudności w pracy/szkole, aktywności społecznej i aktywności na świeżym powietrzu względem wartości wyjściowych, poprawą węchu w zakresie progu wyczuwalności, dyskryminacji (rozróżniania zapachów) jak również identyfikacji zapachów, poprawą wyglądu błony śluzowej nosa w badaniu endoskopowym oraz wysoką satysfakcją z leczenia.
- IV. Wyniki badania RCT oraz porównań pośrednich opartych na badaniach RCT, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pomiędzy produktem złożonym azelastyna/flutykazon a produktem złożonym olopatadyna/mometazon, w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa. Dowody z badań o niższej wiarygodności wskazują, w zależności od badania, na pewne różnice pomiędzy interwencjami w zakresie niektórych punktów końcowych związanych z satysfakcją leczenia, na korzyść komparatora lub na brak istotnych różnic.

V. Produkty złożone, takie jak Flutixon Nasal® opracowywane są w celu zmniejszenia liczby przyjmowanych preparatów donosowych w ciągu doby, a więc uproszczenia schematów podania leków i większej wygody dla pacjenta. Wyniki badania biodostępności wskazują na równoważność produktu złożonego zawierającego azelastynę/flutykazon względem stosowania tych dwóch substancji w terapii skojarzonej, ale w postaci osobnych preparatów donosowych, w związku z czym można się spodziewać, że efektywność kliniczna wnioskowanej interwencji tj. produktu złożonego azelastyna/flutykazon będzie analogiczna jak przyjmowanie tych substancji czynnych w dwóch oddzielnych preparatach. Niemniej jednak efektywność praktyczna może być wyższa, z uwagi na potencjalnie lepsze przestrzeganie zaleceń przez pacjentów.

VI. Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na:

- porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo mometazonu względem flutykazonu w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa;
- porównywalne bezpieczeństwo mometazonu względem flutykazonu w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa;
- przewagę mometazonu względem flutykazonu w niektórych punktach końcowych w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.

W związku z powyższym można przypuszczać, że efektywność wnioskowanej interwencji tj. produktu złożonego azelastyna/flutykazon będzie porównywalna względem zastosowania terapii skojarzonej mometazonem i flutykazonem (w postaci propionianu), w postaci osobnych produktów, w populacji ogólnej pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

VII. Produkty złożone z azelastyny chlorowodoru/ flutykazonu propionianu są od kilkunastu lat stosowane w praktyce klinicznej w terapii ANN, a profil bezpieczeństwa tego połączenia jest bardzo dobrze poznany w toku wieloletnich badań. Najczęściej występujące działania niepożądane mają zazwyczaj charakter miejscowy i/lub częściowo mają związek z rozpatrywaną jednostką chorobową.

VIII. Dostęp do refundowanego preparatu złożonego w Polsce, zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim ANN. Z uwagi na wysoką skuteczność kombinacja ta jest zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, jako opcja możliwa do zastosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego ANN, lub w sytuacji niezadowalających efektów monoterapii INCS lub lekiem antyhistaminowym. Ponadto wnioskowana interwencja spełnia oczekiwania pacjentów, co do preparatu o szybkim początku działania, łatwości stosowania i dobrym profilem bezpieczeństwa, dobrze poznanym w toku licznych badań.

15. BIBLIOGRAFIA

Badania pierwotne

- [1] [REDACTED]
- [2] Patel P, Salapatek AM, Tantry SK i wsp. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Feb;122(2):160-166.
- [3] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03444506>
- [4] Fifer S, Toh L, Barkate H i wsp. Patient Satisfaction and Sensory Attributes of Nasal Spray Treatments of Olopatadine Hydrochloride/ Mometasone Furoate Monohydrate and Azelastine Hydrochloride/Fluticasone Propionate for Allergic Rhinitis in Australia – An Observational Real-World Clinical Study. *Patient Preference and Adherence* 2023 17 (141-151)
- [5] Sousa-Pinto B, Vieira RJ, Bognanni A i wsp. Comparison of Allergic Rhinitis Treatments on Patient Satisfaction: A MASK-air and EAACI Methodological Committee Report. *Allergy*, 2025; 0:1–12.
- [6] Qi W, Liu Y, Xue W i wsp. The Comparative Bioavailability of Fluticasone and Azelastine Delivered as a Single Fixed Dose Combination (MP-AzeFlu) in Comparison to Two Different Formulations of Azelastine and Fluticasone Propionate Following Intranasal Administration in Healthy Chinese Volunteers. *Journal of asthma and allergy*, **2023**, 16, 667-677.
- [7] Derendorf H, Munzel U, Petzold U i wsp. Bioavailability and disposition of azelastine and fluticasone propionate when delivered by MP29-02, a novel aqueous nasal spray. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Jul;74(1):125-33.
- [8] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01190852>
- [9] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01194622>

Przeglądy systematyczne włączone od 2015:

- [10] Sousa-Pinto B, Vieira RJ, Bognanni A i wsp. Efficacy and safety of intranasal medications for allergic rhinitis: Network meta-analysis. *Allergy*. 2025 Jan;80(1):94-105.
- [11] Sousa-Pinto B, Vieira RJ, Brozek J i wsp. Intranasal antihistamines and corticosteroids in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Aug;154(2):340-354.
- [12] Zhong Z, Xun Y, Shi X i wsp. Clinical efficacy and safety of MP-AzeFlu for the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022 May;279(5):2457-2464.
- [13] Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, McCoul ED. Intranasal Azelastine and Fluticasone as Combination Therapy for Allergic Rhinitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Sep;161(3):412-418.
- [14] Feng S, Fan Y, Liang Z i wsp. Concomitant corticosteroid nasal spray plus antihistamine (oral or local spray) for the symptomatic management of allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Nov;273(11):3477-3486.
- [15] Klimek L, Berger WE, Bousquet J i wsp. MP-AzeFlu in Moderate-to-Severe Allergic Rhinitis: A Literature Review. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(11):1026-1035.
- [16] Klimek L, Demoly P, Price D i wsp. Effectiveness of allergic rhinitis treatments in real-life with a focus on MP-AzeFlu. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(5):705-14.
- [17] Klimek L, Bousquet J, Price D. Safety evaluation of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) for allergic rhinitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jan;15(1):117-29.
- [18] Berger WE, Meltzer EO. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2015 Jul-Aug;29(4):273-82.
- [19] Zhang Y., Zhang Z., Wang C., Zhang L. Efficacy and Safety of Combined Pharmacotherapies in Moderate-to-Severe Allergic Rhinitis: A Network Meta-Analysis. *International Forum of Allergy and Rhinology* 2025 15:9 (898-914)

Badanie nierandomizowane FDC

- [20] Price D, Klimek L, Gálffy G i wsp. Allergic rhinitis and asthma symptoms in a real-life study of MP-AzeFlu to treat multimorbid allergic rhinitis and asthma. *Clinical and Molecular Allergy* 2020 18:1 Article Number 15.

- [21] Van Weissenbruch R, Klimek L, Gálffy G i wsp. MP-AzeFlu improves the quality-of-life of patients with allergic rhinitis. *Journal of Asthma and Allergy* 2020 13 (633-645).
- [22] Klimek L, Price D, Gálffy G i wsp. Effect of Specific Immunoglobulin E Response and Comorbidities on Effectiveness of MP-AzeFlu in a Real-Life Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(10):754-764.
- [23] Klimek L, Poletti SC, Sperl A i wsp. Olfaction in patients with allergic rhinitis: an indicator of successful MP-AzeFlu therapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Mar;7(3):287-292.
- [24] De Jong HJI, Voorham J, Scadding GK i wsp. Evaluating the real-life effect of MP-AzeFlu on asthma outcomes in patients with allergic rhinitis and asthma in UK primary care. *World Allergy Organization Journal* 2020 13:12 Article Number 100490
- [25] Kaulsay R, Tung Nguyen D, Kuhl HC. Real-life effectiveness of MP-AzeFlu in Irish patients with persistent allergic rhinitis, assessed by visual analogue scale and endoscopy. *Immun Inflamm Dis.* 2018 Dec;6(4):456-464.
- [26] Marth K, Renner A, Langmayr G i wsp. An Observational Study to Determine the Real-Life Effectiveness of MP-AzeFlu® in Austrian Patients with Persistent Allergic Rhinitis. *Drugs - Real World Outcomes* 2024 11:2 (231-240)
- [27] Bédard A, Basagaña X, Anto JM i wsp. Treatment of allergic rhinitis during and outside the pollen season using mobile technology. A MASK study. *Clin Transl Allergy.* 2020 Dec 9;10(1):62.
- [28] Sousa-Pinto C, Costa EM, Vieira RJ i wsp. Adherence to Treatment in Allergic Rhinitis During the Pollen Season in Europe: A MASK-air Study. *Clin Exp Allergy.* 2025 Mar;55(3):226-238.
- [29] Sousa-Pinto B, Schünemann HJ, Sá-Sousa A i wsp. Comparison of rhinitis treatments using MASK-air® data and considering the minimal important difference. *Allergy.* 2022 Oct;77(10):3002-3014.
- [30] Stjärne P, Tung Nguyen D, Kuhl HC. Real-Life Effectiveness of MP-AzeFlu (Dymista®) in Swedish Patients with Persistent Allergic Rhinitis, Assessed by the Visual Analogue Scale. *Pragmat Obs Res.* 2023 Jan 4:14:1-11
- [31] Walter Canonica G, Klimek L, Acaster S i wsp. Burden of allergic rhinitis and impact of MP-AzeFlu from the patient perspective: pan European patient survey. *Curr Med Res Opin.* 2021 Jul;37(7):1259-1272.
- [32] Klimek L, Bachert C, Stjärne P i wsp. MP-AzeFlu provides rapid and effective allergic rhinitis control in real life: A pan-European study. *Allergy Asthma Proc.* 2016 Sep;37(5):376-86.
- [33] Scadding G, Price D, El-Shanawany T i wsp. Multicentre, non-interventional study to assess the profile of patients with uncontrolled rhinitis prescribed a novel formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in a single spray in routine clinical practice in the UK. *BMJ Open.* 2017;7(4):e014777. doi:10.1136/bmjopen-2016-014777
- [34] Agache I, Doros IC, Leru PM, Bucur I, Poenaru M, Sarafoleanu C. MP-AzeFlu provides rapid and effective allergic rhinitis control: results of a non-interventional study in Romania. *Rhinology.* 2018;56(1):33. doi:10.4193/Rhin16.278
- [35] Stjärne P, Strand V, Theman K, Ehnage A. Control of allergic rhinitis with MP-AzeFlu: a noninterventional study of a Swedish cohort. *Rhinology.* 2019;57(4):279–286. doi:10.4193/Rhin18.028
- [36] Dollner R, Lorentz Larsen P, Dheyauldeen S, Steinsvåg S. A multicenter, prospective, noninterventional study in a Norwegian cohort of patients with moderate-to-severe allergic rhinitis treated with MP-AzeFlu. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017 Oct 1;8(3):148-156.
- [37] Haahr PA, Jacobsen C, Christensen ME. MP-AzeFlu provides rapid and effective allergic rhinitis control: results of a non-interventional study in Denmark. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Apr;9(4):388-395.

Badania w toku (nieopublikowane)

- [38] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05158972>

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

- [39] ChPL Flutixon Nasal
- [40] FDA label Dymista https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/202236s021lbl.pdf
- [41] Lareb: <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=R01AD58&lang=en&drug=AZELASTINE%2FFLUTICASON> (październik 2025)

Wykluczone opracowania wtórne

- [42] Tantilipikorn P, Kirtsreesakul V, Bunnag C i wsp. The Use of Azelastine Hydrochloride/Fluticasone Propionate in the Management of Allergic Rhinitis in Asia: A Review. *Asthma Allergy.* 2024 Jul 12;17:667–679.

- [43] Linton S, Hossenbaccus L, Ellis AK. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Oct;131(4):412-420.
- [44] Prenner BM. A review of the clinical efficacy and safety of MP-AzeFlu, a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate, in clinical studies conducted during different allergy seasons in the US. *J Asthma Allergy.* 2016 Jul 11;9:135-43.
- [45] Klimek L, Mullol J, Hellings P i wsp. Recent pharmacological developments in the treatment of perennial and persistent allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(5):657-69.
- [46] Ridolo E, Montagni M, Melli V i wsp. A role for the intranasal formulation of azelastine hydrochloride/fluticasone propionate in the treatment of allergic rhinitis. *Ther Deliv.* 2015;6(6):653-9.
- [47] Bousquet J, Bachert C, Bernstein J i wsp. Advances in pharmacotherapy for the treatment of allergic rhinitis; MP29-02 (a novel formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) fills the gaps. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Apr;16(6):913-28.
- [48] Ji Z, Jiang F. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: A network meta-analysis. *Front Immunol.* 2023 Mar 30;14:1144816.
- [49] Yin Z, Geng G, Xu G i wsp. Acupuncture methods for allergic rhinitis: a systematic review and bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med.* 2020 Oct 12;15:109.
- [50] Head K, Chong LL, Piomchai P i wsp. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 26;4(4):CD011994.
- [51] Linton S, Burrows AG, Hossenbaccus L, Ellis AK. Future of allergic rhinitis management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Aug;127(2):183-190.
- [52] Berger WE, Mustakov TB, Kralimarkova TZ i wsp. Treatment with azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in a single delivery device of young children and adolescents with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Jul 1;41(4):232-239.
- [53] Du K, Qing H, Zheng M i wsp. Intranasal antihistamine is superior to oral H1 antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Nov;125(5):589-596.
- [54] Tameeris E, Bohnen AM., Bindels P.E, Elshout G. The effect of allergic rhinitis treatment on asthma control: a systematic review. *npj Primary Care Respiratory Medicine* 2025 35:1 Article Number 4

Badania pierwotne wykluczone

- [55] Comparison table: Some nasal sprays for allergic rhinitis. *Med Lett Drugs Ther.* 2021 Apr 19;63(1622):e66-e71.
- [56] Okubo K, Okano M, Sato N i wsp. Add-On Omalizumab for Inadequately Controlled Severe Pollinosis Despite Standard-of-Care: A Randomized Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Oct;8(9):3130-3140.e2.
- [57] Zhu R, Wang J, Wu Y i wsp. The Allergic Rhinitis Control Test Questionnaire Is Valuable in Guiding Step-Down Pharmacotherapy Treatment of Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Jan;7(1):272-278.
- [58] Berger W, Sher E, Gawchik S i wsp. Safety of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in children: A randomized clinical trial. *Allergy Asthma Proc.* 2018 Mar 1;39(2):110-116.
- [59] Berger W, Bousquet J, Fox AT i wsp. MP-AzeFlu is more effective than fluticasone propionate for the treatment of allergic rhinitis in children. *Allergy.* 2016 Aug;71(8):1219-22.
- [60] Berger W, Meltzer EO, Amar N i wsp. Efficacy of MP-AzeFlu in children with seasonal allergic rhinitis: Importance of paediatric symptom assessment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Mar;27(2):126-33.
- [61] Harrow B, Sedaghat AR, Caldwell-Tarr A, Dufour R. A Comparison of Health Care Resource Utilization and Costs for Patients with Allergic Rhinitis on Single-Product or Free-Combination Therapy of Intranasal Steroids and Intranasal Antihistamines. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016 Dec;22(12):1426-1436.
- [62] Azelastine and fluticasone nasal spray: any advantage? *Drug Ther Bull.* 2014 Feb;52(2):21-4.
- [63] Devillier P, Bousquet J, Bossé I i wsp. Allergic rhinitis: Dymista®, a therapeutic alternative. *Revue Francaise d'Allergologie* 2016 56:6 (462-470).

- [64] Yamagiwa M. Acoustic evaluation of the efficacy of medical therapy for allergic nasal obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254 Suppl 1:S82-4.
- [65] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00845598>
- [66] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02953106>
- [67] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001093-17/GB>
- [68] Anitha C, Kumar PVS, Akhilandeswari G i wsp. A Comparative Study of Effectiveness of Fluticasone plus Azelastine Nasal Spray and Oral Levocetirizine in Allergic Rhinitis. *European Journal of Cardiovascular Medicine* 2024 14:1 (834-840).
- [69] LaForce CF, Carr W, Tilles SA i wsp. Evaluation of olopatadine hydrochloride nasal spray, 0.6%, used in combination with an intranasal corticosteroid in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2010 Mar-Apr;31(2):132-40.
- [70] Nakabayashi S, Suzuki N, Nakatsuka S i wsp. The effect of initial treatment by FP aqueous nasal spray in patients with Japanese cedar pollinosis. *Nihon Jibiinkoka Gakkai kaiho*, **1996**, 99(9), 1162-1171
- [71] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06180083>
- [72] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02230696>
- [73] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02249663>
- [74] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06051786>
- [75] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02402465>
- [76] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05080322>
- [77] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04652245>
- [78] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001120-18/NL>
- [79] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002865-40/BE>
- [80] Malashetti CDH, Khavasi, P. (2021). Comparative study of fluticasone propionate combined with azelastine versus fluticasone propionate alone as nasal spray in allergic rhinitis. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*, 7(3), 487–492. <https://www.ijorl.com/index.php/ijorl/article/view/2776/1621>
- [81] Dalvi RG, Havle AD, Khairmode GS i wsp. Comparative study of topical treatment in allergic rhinitis using azelastine and fluticasone in a combination verses fluticasone propionate alone. *Journal of krishna institute of medical sciences university*, **2019**, 8(2), 21-28.
- [82] Dalvi R, Havle AD. Comparative analysis of treatment of allergic rhinitis utilizing azelastine and fluticasone. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 2020 11:3 (4636-4643)
- [83] Agrawal A, Shubhanshu K, Ahmad MS. Fluticasone Propionate with Azelastine Versus Standalone Fluticasone Propionate as Nasal Spray in Allergic Rhinitis: a Prospective Comparative Study in a Rural Population of Northern India. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery*, **2023**, 75(3), 2168-2171
- [84] Ahmad T, Sharma S. Assessing Outcome of Intranasal Steroids Sprays Alone V/S Intranasal Steroids with Intranasal Antihistamines Sprays in Patients with Allergic Rhinitis: a Retrospective Study. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research* 2023 15:11 (851-856)
- [85] Havle AD, Pincha N, Prabhune SC. Topical treatment using antihistaminic, steroid and a combination of both in allergic rhinitis - A double-blind randomized controlled trial. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 2020, 11(4), 1917-1921.
- [86] Bousquet J, Caimmi DP, Bedbrook A i wsp. Pilot study of mobile phone technology in allergic rhinitis in European countries: the MASK-rhinitis study. *Allergy*. 2017 Jun;72(6):857-865.
- [87] 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.
- [88] Meltzer E, Ratner P, Bachert C i wsp. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(4):369-77.
- [89] Carr WW, Ratner P, Munzel U i wsp. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Nov-Dec;33(6):450-8.
- [90] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00660517>

- [91] 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.
- [92] Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P i wsp. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Sep-Oct;6(5):1726-1732.
- [93] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03004131>
- [94] Krohn IK, Callebaut I, Alpizar YA i wsp. MP29-02 reduces nasal hyperreactivity and nasal mediators in patients with house dust mite-allergic rhinitis. *Allergy.* 2018 May;73(5):1084-1093.
- [95] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02238353>
- [96] Zhou B, Cheng L, Pan J i wsp. A Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of MP-AzeFlu Nasal Spray in Comparison to Commercially Available Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate Nasal Sprays in Chinese Volunteers with Allergic Rhinitis. *Pulmonary therapy*, **2023**, 9(3), 411-427.
- [97] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03599791>
- [98] 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 Mar-Apr;2(2):179-85.
- [99] Price D, Shah S, Bhatia S i wsp. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(7):495-503.
- [100] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001368-23/3rd>
- [101] Meltzer EO, LaForce C, Ratner P 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 and asthma proceedings*, **2012**, 33(4), 324-332.
- [102] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00740792>
- [103] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001370-26/3rd>
- [104] 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 May;129(5):1282-1289.
- [105] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00651118>
- [106] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001369-42/3rd>
- [107] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00883168>
- [108] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001371-39/3rd>
- [109] Lalitha A, Mamatha KR, Puttamadaiah GM. Azelastine hydrochloride nasal spray and its combination with fluticasone propionate in the management of allergic rhinitis - A comparative study. *National journal of physiology, pharmacy and pharmacology*, **2019**, 9(5), 356-360.
- [110] Han X, Wang C, Zhang Q i wsp. Efficacy and safety of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate nasal spray in treating allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Asia Pacific allergy*, **2025**, 15(1), 7-14.
- [111] Patel P, Patel U, Chavda AB, Nigam K. An Experiment Comparative Assessment of Intranasal Steroids Sprays Alone V/S Intranasal Steroids with Intranasal Antihistamines Sprays in Patients with Allergic Rhinitis. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research* 2023 15:7 (192-197)
- [112] Han X., Wang C., Zhang Q. Efficacy and safety of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate nasal spray in treating allergic rhinitis: A randomized controlled trial. *Asia Pacific Allergy* 2025 15:1 (7-14)

Wykluczone badania dla komparatorów:

- [113] Reda A, Khalil H, Bahgat EA i wsp. Univariate versus multivariate approaches for resolving the overlapped spectra of azelastine hydrochloride and mometasone furoate. *Anal Biochem.* 2025 May 8;704:115902.
- [114] Reda A, Saleh H, Bahgat EA i wsp. Different Eco-Friendly Spectrophotometric Approaches Including Direct and Manipulations of Zero and Ratio Spectra for Simultaneous Determination of Novel Nasal Spray Combination Used in Seasonal Allergic Rhinitis. *J AOAC Int.* 2024 May 2;107(3):512-518.

- [115] Kim DH, Kim BY, Shin JH i wsp. Intranasal azelastine and mometasone exhibit a synergistic effect on a murine model of allergic rhinitis. *Am J Otolaryngol*. 2017 Mar-Apr;38(2):198-203.
- [116] Bousquet J, Klimek L, Kuhl HC i wsp. In perennial allergic rhinitis, RQLQ is improved similarly by Azelastine 0.15 and mometasone furoate. *World Allergy Organ J*. 2025 Jan 8;18(1):101021
- [117] Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ i wsp. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol*. 2007 Jul-Aug;21(4):499-503.
- [118] NCT01470053
- [119] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05887843> przerwane, brak wyników
- [120] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05590598>
- [121] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00940953>
- [122] Nenasheva N, Nosulya E, Kim I i wsp. The efficacy of the fixed combination of mometasone furoate and azelastine hydrochloride as a nasal spray in adult patients with perennial rhinitis. *Allergy*, **2019**, 74, 400-401
- [123] Tataurshchikova NS, Berezhanskiy PV, Rusanova AS. [Effective intranasal GCS application strategy of mono and combines forms in treating patients, suffering from allergic rhinitis. Evidence-based medicine to help a practitioner. *Vestn Otorinolaringol*. 2022;87(1):39-45.
- [124] Karpishchenko SA, Kolesnikova OM. [The effectiveness of the combination of azelastine hydrochloride and mometasone furoate for the intranasal application in the patients presenting with seasonal allergic rhinitis]. *Vestn Otorinolaringol*. 2017;82(5):44-47.
- [125] Gorur K, Ozcan C, Murat U i wsp. Evaluation of efficacy of nasal sprays containing mometasone furoate and azelastine hydrochloride in the management of allergic rhinitis. *Turkish archives of otolaryngology*, 2002, 40(1), 13-16
- [126] 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. *nn Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jan;100(1):74-81.

Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [127] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
- [128] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org
- [129] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Wiley 2011
- [130] 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)
- [131] Rejestr Produktów Leczniczych <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- [132] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- [133] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-and-nasal-products_en.pdf
- [134] 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (październik 2025)

- [135] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (październik 2025)
- [136] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
- [137] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Flutixon Nasal®, opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [138] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997 ; 50(6): 683–691.
- [139] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [140] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [141] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [142] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [143] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [144] Mazurek-Durlak Z, Mazurek H. Aerosol do nosa z mometazonem i olopatadyną – nowy preparat łączący glikokortykosteroid i lek przeciwhistaminowy do leczenia alergicznego nieżytu nosa. *Pediatra po Dyplomie*, 2021; 06. https://podyplomie.pl/pediatra/37031,aerosol-do-nosa-z-mometazonem-i-olopatadyna-nowy-preparat-laczacy-glikokortykosteroid-i-lek?srsltid=AfmBOorxLz5q1H_4Q7GxPcAKFyo6VDQlQrfotIM5IpQBYT9J2UTaOSuQ
- [145] 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
- [146] Krzych-Fałta E, Samoliński B. Polskie standardy leczenia alergicznego nieżytu nosa. *LEKARZ POZ*, 2016; 1: 58-60.
- [147] 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>
- [148] Jędrzejek M, Pokorna-Kaławak, Mastalerz-Migas A. Alergiczny i niealergiczny nieżyt nosa. *leK arz POZ*, 2020, 2: 137-141.
- [149] 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.
- [150] 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.
- [151] ChPL Ryaltris® (mometazonu fuorinian+ olopatadyny chlorowodorek)
- [152] <https://biotechnologia.pl/farmacja/skuteczność-leczenia-a-przestrzeganie-zaleceń-lekarskich,15859>
- [153] Kubica A, Grześk G, Sinkiewicz W i wsp. Compliance, concordance, adherence w przewlekłej terapii. *Folia Cardiologica Excerpta*. 2010, 5 (2), 54–57.
- [154] Dane sprzedażowe dla produktów złożonych donosowych oraz dane z IQVIA dotyczące kopreskrypcji INCS+INAH [dane poufne, otrzymane od Zamawiającego – dołączone do APD]
- [155] 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
- [156] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6031/2023-06-01_AM-RL-XII_OlopatadinMometason_D-880_BAnz.pdf
- [157] Willak-Janc E. Alergiczny nieżyt nosa – standardy diagnostyczne i terapeutyczne <https://forumpediatrii.pl/artukul/alergiczny-niezyt-nosa-standardy-diagnostyczne-i-terapeutyczne>
- [158] Pawliczak R. Jakość życia w alergicznym nieżycie nosa. *Quality of life in allergic rhinitis. Alergologia polska - p o l i s h j o u r n a l o f a l l e r g o l o g y* 2 (2015); 139 – 144.

- [159] Rachel M. Komplikacje wynikające z nieleczenia alergicznego nieżytu nosa. *Alergoprofil* 2016, Vol. 12, Nr 2, 62-66. <https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil/article/view/860/807>
- [160] 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.
- [161] ChPL Ryaltris
- [162] FDA <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Allergic-Rhinitis--Developing-Drug-Products-for-Treatment-Guidance-for-Industry.pdf#:~:text=and%20reflective%20total%20nasal%20symptom%20scores.%20These,be%20appropriate%2C%20based%20on%20the%20mechanism%20of>
- [163] <https://www.haleonhealthpartner.com/en-sa/respiratory-health/conditions/allergic-rhinitis/diagnosis/#:~:text=The%20TOSS%20is%20calculated%20as,symptoms%20and%20100%20=%20worst%20symptoms>.
- [164] Acimowicz 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>.
- [165] Wilke T, Weisser B, Predel HG i wsp. Effects of cardiovascular single pill combinations compared with identical multi-pill therapies on healthcare cost and utilization in Germany. *J Comp Eff Res.* 2022;11(6):411-422.
- [166] 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
- [167] 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
- [168] Sybilski J. 10 powodów, dla których połączenie azelastyny z flutykazonem to zgrany duet. *Alergoprofil* 2024, 20(3), 14-20.

16. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

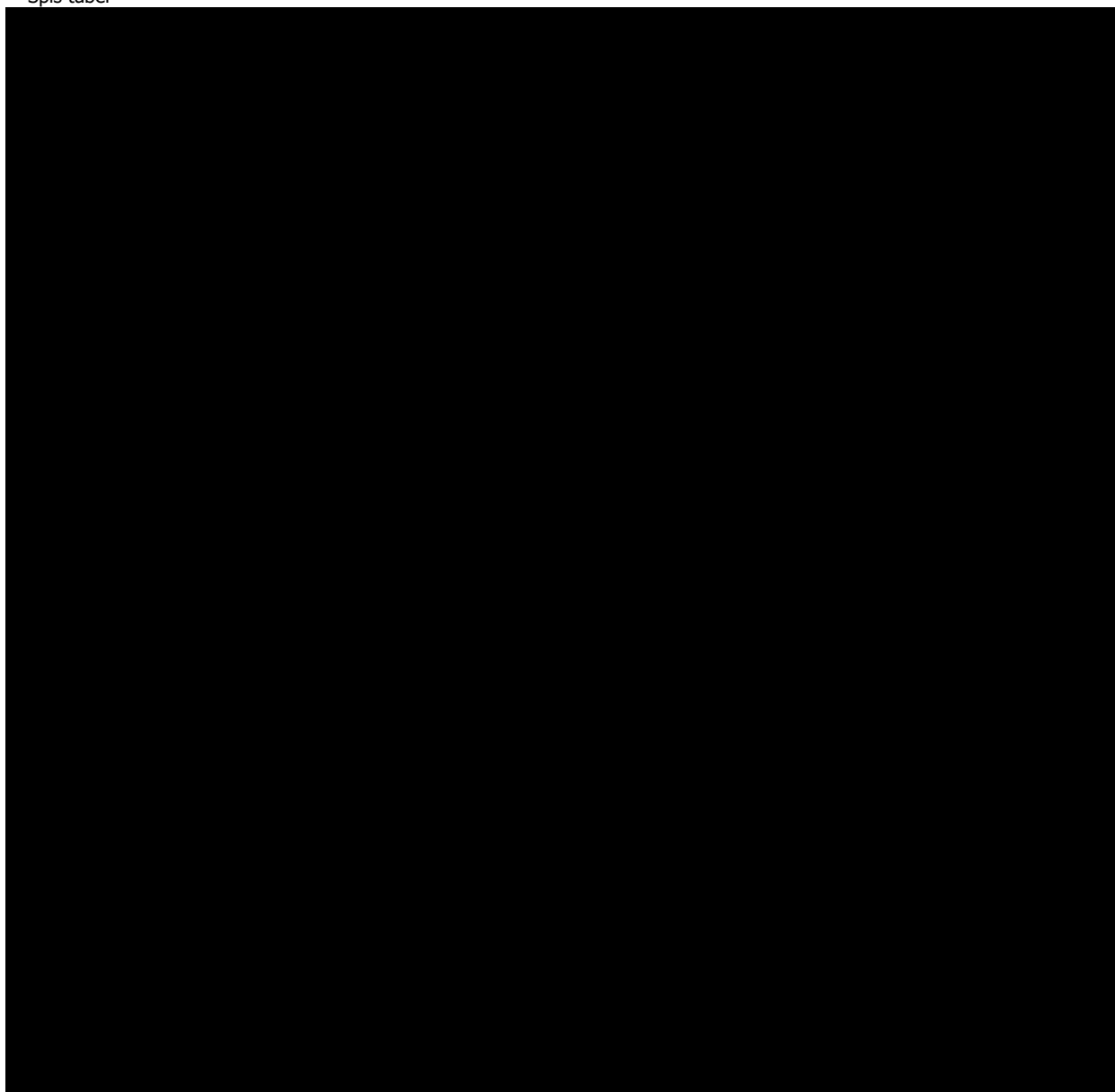


Tabela 18. Opis metodyki badania Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3].	64
Tabela 19. Porównanie skuteczności klinicznej produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę) względem produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej [2].	66
Tabela 20. Porównanie bezpieczeństwa produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2 x podanie do każdej dziurki, 2x dobę), w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej [2].	67
Tabela 21. Opis metodyki badania Fifer i wsp. 2023 [4].	68
Tabela 22. Porównanie satysfakcji z zastosowania produktu złożonego olopatadyna/mometazon względem produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [4].	70
Tabela 23. Porównanie satysfakcji z zastosowania produktu złożonego olopatadyna/mometazon względem produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [4].	71

Tabela 24. Opis metodyki badania Sousa-Pinto i wsp. 2025 (MASK-Air) [5].	73
Tabela 25. Porównanie satysfakcji (w skali VAS*) z zastosowania produktu złożonego olopatadyna/mometazon oraz produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [5].	74
Tabela 26. Wyniki wieloczynnikowych modeli regresji porównujących produkt złożony azelastyna/flutykazon z produktem złożonym olopatadyna/mometazon, względem poziomu zadowolenia w skali wizualno-analogowej (VAS) i prawdopodobieństwa stosowania każdego leczenia w leczeniu skojarzonym, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [5].	75
Tabela 27. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10].	76
Tabela 28. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem komparatorów oraz monoterapii i placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].	79
Tabela 29. Wyniki meta-analizy dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem komparatora w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa – wartości p-score* [10].	80
Tabela 30. Wyniki meta-analizy z zakresu bezpieczeństwa dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem komparatorów oraz monoterapii i placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].	82
Tabela 31. Wyniki meta-analizy z zakresu bezpieczeństwa dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon i komparatora w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa – wartości p-score* [10].	83
Tabela 32. Opis metodyki badań opisanych w referencji Derendorf i wsp. 2012 [7].	84
Tabela 33. Porównanie farmakokinetyki propionianu flutykazonu pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [7].	86
Tabela 34. Badanie 1: analiza statystyczna głównych wyników farmakokinetycznych: estymatory punktowe C _{max} i AUC (0, t _{końcowy}) dla propionianu flutykazonu dla MP29-02 (produkt złożony azelastyna/flutykazon): MP29-02-FP-mono i MP29-02: FP-BI [7].	87
Tabela 35. Porównanie farmakokinetyki azelastyny chlorowodoru pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [7].	88
Tabela 36. Badanie 2: analiza statystyczna głównych wyników farmakokinetycznych: estymatory punktowe C _{max} i AUC (0, t _{końcowy}) dla azelastyny chlorowodoru dla MP29-02 (produkt złożony azelastyna/flutykazon): MP29-02-AZE-mono i MP29-02: Astelin [7].	88
Tabela 37. Opis metodyki badań opisanych w referencji Qi i wsp. 2023 [6].	90
Tabela 38. Porównanie farmakokinetyki (biodostępności) azelastyny pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [6].	91
Tabela 39. Porównanie farmakokinetyki (biodostępności) azelastyny (548 µg (4 × 137 µg/spray do nosa) pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [6]; populacja zgodna z protokołem badania.	92
Tabela 40. Porównanie farmakokinetyki (biodostępności) flutykazonu pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [6].	93
Tabela 41. Porównanie farmakokinetyki (biodostępności) flutykazonu (200 µg (4 × 50 µg/spray do nosa) pomiędzy złożonym produktem leczniczym a produktami jednoskładnikowymi [6]; populacja zgodna z protokołem badania.	93
Tabela 42. Analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem zastosowania terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów donosowych – określenie wspólnego komparatora.	95
Tabela 43. Analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem zastosowania terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów donosowych – analiza homogenności pod względem kryteriów włączenia, dawkowania oraz długości okresu leczenia.	97
Tabela 44. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania flutykazonu względem mometazonu, a także obu kortykosteroidów względem placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].	101
Tabela 45. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu bezpieczeństwa dla porównania flutykazonu względem mometazonu, a także obu kortykosteroidów względem placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [10].	102

Tabela 46. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania flutykazonu względem mometazonu, a także obu kortykosteroidów względem placebo w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa [10].....	103
Tabela 47. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu bezpieczeństwa dla porównania flutykazonu względem mometazonu, a także obu kortykosteroidów względem placebo w populacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa [10].....	104
Tabela 48. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11].....	106
Tabela 49. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [11].....	107
Tabela 50. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą Zhong i wsp. 2022 [12].	109
Tabela 51. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem placebo i względem azelastyny w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [12].....	110
Tabela 52. Zestawienie wyników z zakresu bezpieczeństwa dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem placebo i względem azelastyny w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa - działania niepożądane [12].	111
Tabela 53. Zestawienie wyników z zakresu bezpieczeństwa dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem placebo i względem azelastyny w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – ciężkie działania niepożądane [12].....	111
Tabela 54. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą Debbaneh i wsp. 2019 [13].	112
Tabela 55. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania azelastyna+flutykazon względem placebo i względem azelastyny i względem flutykazonu w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [53].	113
Tabela 56. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą Feng i wsp. 2016 [14].	114
Tabela 57. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania terapii skojarzonej donosowy kortykosteroid+donosowy lek antyhistaminowy (w większości badań azelastyna/flutykazon) względem leku antyhistaminowego w monoterapii, kortykosteroidu w monoterapii i placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [14].	115
Tabela 58. Kluczowe założenia i metody przeprowadzenia przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Zhang i wsp. 2025 [19].....	116
Tabela 59. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania terapii skojarzonej donosowej azelastyna/flutykazon względem placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [19].	117
Tabela 60. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu bezpieczeństwa dla porównania terapii skojarzonej donosowej azelastyna/flutykazonem względem placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [19].	118
Tabela 61. Zestawienie kluczowych informacji o metodach przeprowadzenia badań jednoramiennych z rzeczywistej praktyki kliniczne dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego donosowego: azelastyna/flutykazon) w terapii pacjentów z sezonowym lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa.	122
Tabela 62. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności z badań jednoramiennych z rzeczywistej praktyki kliniczne dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego donosowego: azelastyna/flutykazon) w terapii pacjentów z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa.	123
Tabela 63. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z badań jednoramiennych z rzeczywistej praktyki kliniczne dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego donosowego: azelastyna/flutykazon) w terapii pacjentów z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa.	125
Tabela 64. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek +flutykazonu propionian oraz komparatorów we wnioskowanym wskazaniu.	157
Tabela 65. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek +flutykazonu propionian (data ostatniego wyszukiwania: 15.10.2025 roku).....	158

Tabela 66. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących zastosowania komparatorów produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek +flutykazonu propionian (data ostatniego wyszukiwania: 15.10.2025 roku).	159
Tabela 67. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek +flutykazonu propionian (data ostatniego wyszukiwania: 15.10.2025 roku).	161
Tabela 68. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji w oparciu o pełne teksty.	167
Tabela 69. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących oceny biorównoważności, a także skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego azelastynę i flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.	169
Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3] (populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa).	188
Tabela 71. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Fifer i wsp. 2023 [4].	188
Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sousa-Pinto 2025 [5].	189
Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sousa-Pinto 2025 [5] w podziale na subpopulacje, w zależności od stosowanej terapii na ANN.	190
Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Price i wsp./van Weissnbruch i wsp. /Klimek i wsp. 2020 [20]-[22] – pacjenci uwzględnieni w analizie danych, na podstawie danych z referencji [21] i subpopulacja pacjentów ze współistniejącą astmą na podstawie danych z referencji [20].	190
Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do obu badań Derendorf i wsp. 2012 [7].	193
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa uczestników włączonych do badania 1, opisanego w referencji Qi i wsp. 2023 [6].	193
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa uczestników włączonych do badania 2, opisanego w referencji Qi i wsp. 2023 [6].	193
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/ Agache i wsp. 2018 [34]/ Stjarne i wsp. 2019 [35]/Dollner i wsp. 2017 [36]/ Haahr i wsp. 2019 [37].	194
Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Klimek i wsp. 2017 [23].	195
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Canonica i wsp. 2021 [31].	196
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania De Jong i wsp. 2020 [24].	197
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Marth i wsp. 2024 [26].	198
Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kaulsay i wsp. 2018 [25].	199
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Stjarne i wsp. 2023 [30].	199
Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie MASK [27]-[29], na podstawie danych z referencji [27].	200
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie MASK [27]-[29], na podstawie danych z referencji [28].	200
Tabela 87. Wyniki i wnioski z badań uzupełniających, jednoramiennych dotyczących stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.	202
Tabela 88. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [20], [21].	202
Tabela 89. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [20], [21].	205
Tabela 90. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [32], [34], [35], [36], [37].	207
Tabela 91. Bezpieczeństwo produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [32]-populacja ogólna ze wszystkich krajów.	211
Tabela 92. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa [23].	212

Tabela 93. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [31].	215
Tabela 94. Ogólna satysfakcja, efektywność i wygoda stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon, oceniana w kwestionariuszy TSQM, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [31].	216
Tabela 95. Skuteczność stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem okresu sprzed jego zastosowania, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i współistniejącą astmą [24].	219
Tabela 96. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa [26].	221
Tabela 97. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa [25].	223
Tabela 98. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa – ocena błony śluzowej nosa w badaniu endoskopowym [25].	225
Tabela 99. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa [30].	226
Tabela 100. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, podczas sezonu pylenia [27].	228
Tabela 101. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, poza sezonem pylenia [27].	229
Tabela 102. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – ocena w skali VAS (0-100 mm) ogólnego nasilenia objawów alergii [29].	231
Tabela 103. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – skorygowane średnie różnice w skali analogowo-wizualnej (VAS) w zakresie globalnych objawów alergii (95% przedziały ufności) [wartości p] [29].	232
Tabela 104. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – prawdopodobieństwo, że dana klasa leków będzie stosowana w leczeniu skojarzonym w porównaniu do pozostałych klas leków [29].	233
Tabela 105. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – Przestrzeganie zaleceń u pacjentów, którzy zgłosili kiedykolwiek stosowanie leków na nieżyt nosa w pełnych tygodniach (tygodnie ze wszystkimi dniami raportowania w aplikacji MASK-air) [28].	234
Tabela 106. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – Przestrzeganie zaleceń u pacjentów, którzy zgłosili kiedykolwiek stosowanie leków na nieżyt nosa w pełnych tygodniach (tygodnie ze wszystkimi dniami raportowania w aplikacji MASK-air) [28].	236
Tabela 107. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – częstotliwość dni z niewystarczającą kontrolą (VAS > 20 mm) i dni przyjmowania leków skojarzonych w zależności od klasy przestrzegania zaleceń lekarskich w tygodniach, w których zgłaszano wszystkie dni stosowania maski tlenowej [28].	237
Tabela 108. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.	239
Tabela 109. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem produktu złożonego azelastyny chlorowodorek/flutykazonu propionian [39].	246
Tabela 110. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem azelastyny/flutykazonu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 15 października 2025 roku [41].	252
Tabela 111. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem azelastyny/flutykazonu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na październik 2025) [41].	253
Tabela 112. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania donosowego produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.	255
Tabela 113. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3].	257

Tabela 114. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań Derendorf i wsp. 2012 [7].....	257
Tabela 115. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań Qi i wsp. 2023 [6].	258
Tabela 116. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	258
Tabela 117. Ocena jakości badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	260
Tabela 118. Ocena jakości badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	261
Tabela 119. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część I.	262
Tabela 120. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część II.	272
Tabela 121. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	279
Tabela 122. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	280
Tabela 123. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [128].....	280
Tabela 124. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	281
Tabela 125. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	283
Tabela 126. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	283
Tabela 127. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.....	284
Tabela 128. Formularz ekstrakcji danych z badań.	285

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) azelastyny/flutykazonu (złożony produkt leczniczy Flutixon Nasal®) stosowanego w leczeniu objawów umiarkowanego lub ciężkiego alergicznego nieżytu nosa.	163
Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) komparatora – azelastyny +mometazonu stosowanego w leczeniu objawów umiarkowanego lub ciężkiego alergicznego nieżytu nosa.....	166

17. ANEKS

17.1. PRZEGŁĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) 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.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [127] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (), a ostateczna strategia została stworzona na drodze konsensusu między nimi. Stopień zgodności między analitykami wynosił około 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15 października 2025 roku.

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, oraz *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań wtórnych) szukano także w innych, niż wyżej wymienione, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w listach bibliograficznych odnalezionych opracowań.

17.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W głównej strategii wyszukiwania ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej (należy zaznaczyć, że jedna z technologii opcjonalnych zawiera takie same substancje czynne jak analizowana interwencja).

Tabela 64. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian oraz komparatorów we wnioskowanym wskazaniu.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Allergic Rhinitis OR Seasonal Allergic Rhinitis OR Seasonal Allergic Rhinitides OR Allergic Rhinitides OR Pollen Allergy OR Pollen Allergies OR Pollinosis OR Pollinosis OR Seasonal Pollinosis OR Hay Fever OR Hayfever OR Rhinitis, Allergic, Perennial OR Rhinitis, Allergic, OR perennial allergic rhinitis OR perennial rhinitis</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) / komparator (technologia opcjonalna) – azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian stosowane w terapii skojarzonej, ale w postaci osobnych preparatów donosowych	<i>Słowa kluczowe dotyczące substancji czynnych takie same dla interwencji wnioskowanej i komparatora: ((azelastine hydrochloride OR azelastine OR Astelin OR Azeptin OR Optivar OR Rhinolast OR Aflun OR Optilast OR Allergodil OR Corifina OR A 5610 OR A-5610 OR Loxin) AND (Fluticasone Propionate OR fluticasone OR Flixotide OR Flonase OR Flovent OR Flixonase OR Fluticasone Propionate OR Propionate, Fluticasone OR Cutivate OR Flovent)) OR (Dymista OR Flutixon Nasal OR AzeFlu OR MP29-02 OR Allerduo OR Azaneson OR Azecort OR Azelin OR Biflowin OR Dazlaris OR Dymol OR Fanipos Plus OR Flazena OR Motesin OR Solafid OR Tibumoca)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka – opracowania wtórne (od 2015 roku)	<i>baza Pubmed: review, systematic review, meta-analysis; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND systematic review, meta-analysis; baza Cochrane = Word variations have been searched, Cochrane reviews</i>
Metodyka – badania pierwotne	<i>baza Pubmed, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Word variations have been searched, trials.</i>
AND	
Język	<i>Polski, Angielski</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 65. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek +flutykazonu propionian (data ostatniego wyszukiwania: 15.10.2025 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ (all text)
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	Allergic Rhinitis OR Seasonal Allergic Rhinitis OR Seasonal Allergic Rhinitides OR Allergic Rhinitides ^{1, 3} 'allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis' OR (allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)) OR 'seasonal allergic rhinitis'/exp OR 'seasonal allergic rhinitis' OR (seasonal AND allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)) OR 'seasonal allergic rhinitides' OR (seasonal AND allergic AND rhinitides) OR 'allergic rhinitides' OR (allergic AND rhinitides) ²	38 640	80 172	9 478
#2	Pollen Allergy OR Pollen Allergies OR Pollinosis OR Pollinoses OR Seasonal Pollinosis ^{1, 3} 'pollen allergy'/exp OR 'pollen allergy' OR (('pollen'/exp OR pollen) AND ('allergy'/exp OR allergy)) OR 'pollen allergies' OR (('pollen'/exp OR pollen) AND allergies) OR 'pollinosis'/exp OR pollinosis OR pollinoses OR 'seasonal pollinosis'/exp OR 'seasonal pollinosis' OR (seasonal AND ('pollinosis'/exp OR pollinosis)) ²	22 766	37 025	3 159
#3	Hay Fever OR Hayfever OR Rhinitis, Allergic, Perennial OR Rhinitis, Allergic ^{1, 3} 'hay fever'/exp OR 'hay fever' OR (('hay'/exp OR hay) AND ('fever'/exp OR fever)) OR 'hayfever'/exp OR hayfever OR 'rhinitis, allergic, perennial'/exp OR 'rhinitis, allergic, perennial' OR (('rhinitis,'/exp OR rhinitis,) AND allergic, AND perennial) OR 'rhinitis, allergic'/exp OR 'rhinitis, allergic' OR (('rhinitis,'/exp OR rhinitis,) AND allergic) ²	40 084	81 332	9 825
#4	perennial allergic rhinitis OR perennial rhinitis ^{1, 3} 'perennial allergic rhinitis'/exp OR 'perennial allergic rhinitis' OR (perennial AND allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)) OR 'perennial rhinitis'/exp OR 'perennial rhinitis' OR (perennial AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)) ²	8 720	10 025	2 015
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	46 282	91 424	11 025
Interwencja wnioskowana i komparator (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek/flutykazonu propionian lub azelastyny chlorowodorek +flutykazonu propionian w osobnych produktach)				
#6	azelastine hydrochloride OR azelastine ^{1, 3} 'azelastine hydrochloride'/exp OR 'azelastine hydrochloride' OR (('azelastine'/exp OR azelastine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride)) OR 'azelastine'/exp OR azelastine ²	856	3 034	468
#7	Astelin OR Azeptin OR Optivar OR Rhinolast OR Aflun OR Optilast OR Allergodil OR Corifina OR A 5610 OR A-5610 OR Loxin ^{1, 3} 'astelin'/exp OR astelin OR 'azeptin'/exp OR azeptin OR 'optivar'/exp OR optivar OR 'rhinolast'/exp OR rhinolast OR 'aflun'/exp OR aflun OR 'optilast'/exp OR optilast OR 'allergodil'/exp OR allergodil OR 'corifina'/exp OR corifina OR (a AND 5610) OR 'a 5610'/exp OR 'a 5610' OR 'loxin'/exp OR loxin ²	878	8 420	484
#8	#6 OR #7	883	8 597	927
#9	Fluticasone Propionate OR fluticasone ^{1, 3}	5 486	24 568	6 142

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ (all text)
	<i>'fluticasone propionate'/exp OR 'fluticasone propionate' OR (('fluticasone'/exp OR fluticasone) AND ('propionate'/exp OR propionate)) OR 'fluticasone'/exp OR fluticasone²</i>			
#10	<i>Flixotide OR Flonase OR Flovent OR Flixonase OR Propionate, Fluticasone OR Cutivate OR Flovent^{1, 2, 3}</i>	5 514	13 968	3 623
#11	#9 OR #10	5 514	24 578	6 185
#12	#8 AND #11	140	873	142
#13	<i>AzeFlu OR MP29-02 OR Allerdue OR Azaneson OR Azecort OR Azelin OR Biflown OR Dazlaris OR Dymol OR Fanipos Plus OR Flazena OR Motesin OR Solafid OR Tibumoca^{1,3}</i> <i>azeflu OR 'mp29 02' OR allerdue OR azaneson OR 'azecort'/exp OR azecort OR azelin OR biflown OR dazlaris OR dymol OR 'fanipos plus' OR (('fanipos'/exp OR fanipos) AND ('plus'/exp OR plus)) OR flazena OR motesin OR solafid OR tibumoca²</i>	367 880	2 463	81
#14	#12 OR #13	367 957	2 933	155
Opracowania wtórne				
#15	#5 AND #14	750	873	130
#16	#15*	103	26	4
#17	#16^	101	15	-
#18	#17\$	56	15	2
Badania pierwotne				
#19	#5 AND #14	750	873	130
#20	#19**	252	386	126
#21	#20^	235	345	-

* zastosowane filtry: baza Pubmed: review, systematic review, meta-analysis; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND systematic review, meta-analysis; baza Cochrane = Word variations have been searched, Cochrane reviews.

\$ od 2015 roku

** zastosowane filtry: baza Pubmed, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Word variations have been searched, trials.

^język: English, Polish

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano zarówno badania pierwotne jak i opracowania wtórne, które włączono do Analizy Klinicznej.

Z uwagi na fakt, że nie zidentyfikowano żadnego badania pierwotnego jak i opracowania wtórnego uwzględniającego porównanie interwencji wnioskowanej z komparatorem, tj. stosowaniem terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów, przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań RCT opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowych, dla komparatora, które mogłyby być wykorzystane do porównania pośredniego.

Tabela 66. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania komparatorów produktu złożonego

zawierającego azelastyny chlorowodorek +flutykazonu propionian (data ostatniego wyszukiwania: 15.10.2025 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ (all text)
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	Allergic Rhinitis OR Seasonal Allergic Rhinitis OR Seasonal Allergic Rhinitides OR Allergic Rhinitides ^{1, 3} 'allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis' OR (allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)) OR 'seasonal allergic rhinitis'/exp OR 'seasonal allergic rhinitis' OR (seasonal AND allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)) OR 'seasonal allergic rhinitides' OR (seasonal AND allergic AND rhinitides) OR 'allergic rhinitides' OR (allergic AND rhinitides) ²	38 0640	80 172	9 478
#2	Pollen Allergy OR Pollen Allergies OR Pollinosis OR Pollinoses OR Seasonal Pollinosis ^{1, 3} 'pollen allergy'/exp OR 'pollen allergy' OR (('pollen'/exp OR pollen) AND ('allergy'/exp OR allergy)) OR 'pollen allergies' OR (('pollen'/exp OR pollen) AND allergies) OR 'pollinosis'/exp OR pollinosis OR pollinoses OR 'seasonal pollinosis'/exp OR 'seasonal pollinosis' OR (seasonal AND ('pollinosis'/exp OR pollinosis)) ²	22 766	37 025	3 159
#3	Hay Fever OR Hayfever OR Rhinitis, Allergic, Perennial OR Rhinitis, Allergic ^{1, 3} 'hay fever'/exp OR 'hay fever' OR (('hay'/exp OR hay) AND ('fever'/exp OR fever)) OR 'hayfever'/exp OR hayfever OR 'rhinitis, allergic, perennial'/exp OR 'rhinitis, allergic, perennial' OR (('rhinitis',/exp OR rhinitis,) AND allergic, AND perennial) OR 'rhinitis, allergic'/exp OR 'rhinitis, allergic' OR (('rhinitis',/exp OR rhinitis,) AND allergic) ²	40 084	81 332	9 825
#4	perennial allergic rhinitis OR perennial rhinitis ^{1, 3} 'perennial allergic rhinitis'/exp OR 'perennial allergic rhinitis' OR (perennial AND allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)) OR 'perennial rhinitis'/exp OR 'perennial rhinitis' OR (perennial AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis)) ²	8 720	10 025	2 015
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	46 282	91 424	11 025
Komparator (politerapia azelastyna+mometazon)				
#6	azelastine hydrochloride OR azelastine ^{1, 3} 'azelastine hydrochloride'/exp OR 'azelastine hydrochloride' OR (('azelastine'/exp OR azelastine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride)) OR 'azelastine'/exp OR azelastine ²	856	3 034	468
#7	Astelin OR Azeptin OR Optivar OR Rhinolast OR Afluon OR Optilast OR Allergodil OR Corifina OR A 5610 OR A-5610 OR Loxin ^{1, 3} 'astelin'/exp OR astelin OR 'azeptin'/exp OR azeptin OR 'optivar'/exp OR optivar OR 'rhinolast'/exp OR rhinolast OR 'afluon'/exp OR afluon OR 'optilast'/exp OR optilast OR 'allergodil'/exp OR allergodil OR 'corifina'/exp OR corifina OR (a AND 5610) OR 'a 5610'/exp OR 'a 5610' OR 'loxin'/exp OR loxin ²	878	8 420	484
#8	#6 OR #7	883	8 597	927
#9	Mometasone OR mometasone furoate ^{1, 3} 'mometasone'/exp OR mometasone OR 'mometasone furoate'/exp OR 'mometasone furoate' OR (('mometasone'/exp OR mometasone) AND furoate) ²	1 537	7 881	1 650

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ (all text)
#10	<i>Sch 32088 OR Sch-32088 OR Sch32088 OR Nasonex OR Rinelon OR Metmin OR Pronasal OR Nasometin^{1, 2, 3}</i>	1 635	8 075	197
#11	#9 OR #10	1 635	8 526	1 782
#12	#8 AND #11	32	369	34
Badania pierwotne azelastyna+mometazon				
#13	#5 AND #12	25	300	31
#14	#13^	20	268	-
#15	#13*	20	98	27

*zastosowane filtry: baza Pubmed: brak; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Word variations have been searched, trials.

^język: English, Polish

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań randomizowanych dla komparatora tj. stosowania terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów, zatem nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją.

17.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania połączenia azelastyny i flutykazonu w terapii ANN. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych następujących organizacji: European Association of Allergy & Immunology oraz American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 67. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu złożonego zawierającego złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian (data ostatniego wyszukiwania: 15.10.2025 roku).

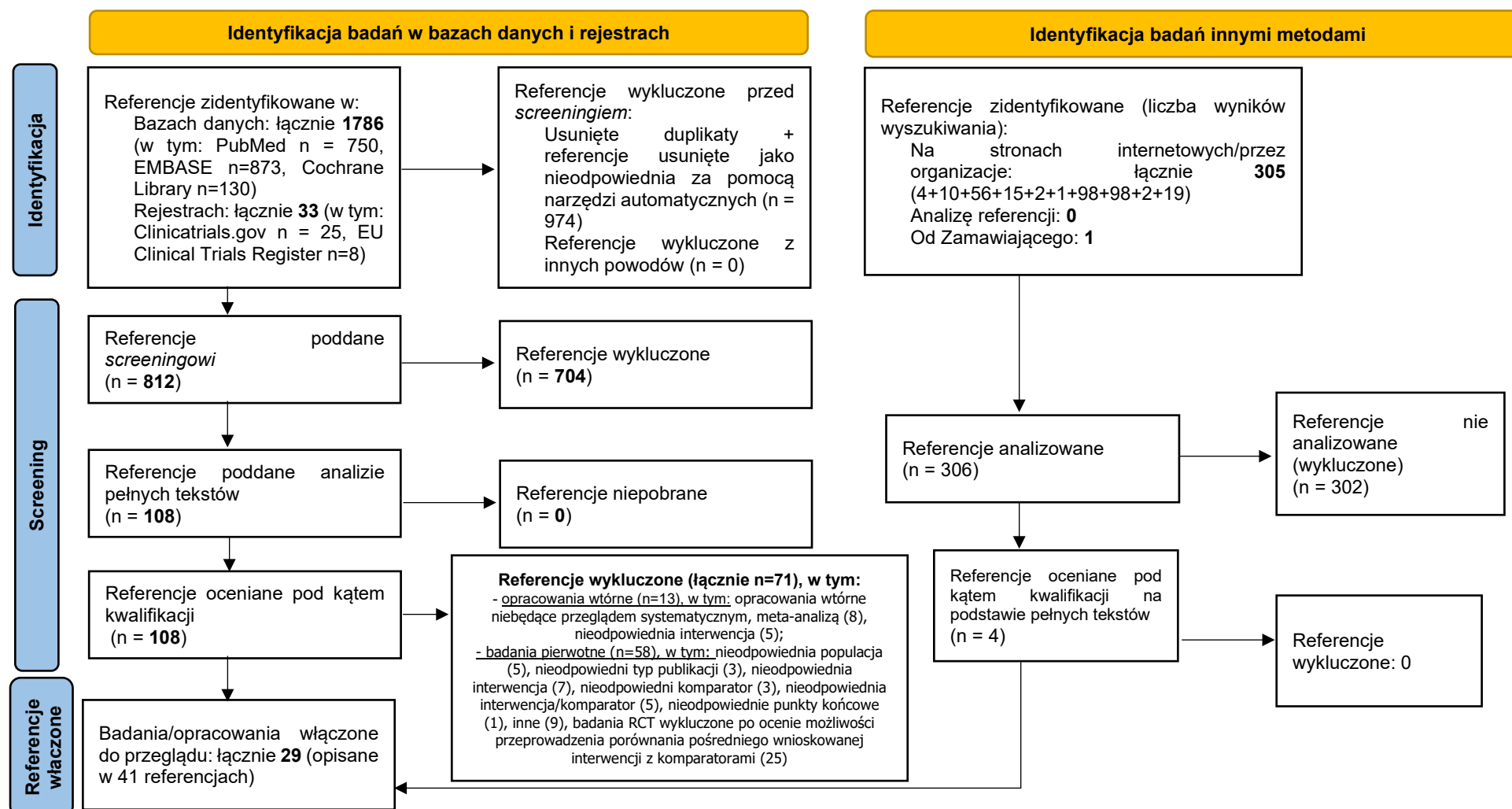
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania wtórne			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	4
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	0
<i>European Medicines Agency (EMA) [all words]</i>	#1	<i>Azelastine fluticasone</i>	10
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	56
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	15
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	0

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	2
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	0
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>AZELASTINE/FLUTICASON</i>	1
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	98
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB)	#1	<i>flutykazon</i>	0
	#2	<i>azelastyna</i>	0
	#3	<i>Azelastine</i>	0
	#4	<i>fluticasone</i>	0
Badania pierwotne			
<i>Trip Database</i>	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	98
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>Azelastine AND fluticasone AND allergic rhinitis</i>	25
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu/	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	8
European Association of Allergy & Immunology https://eaaci.org/	#1	<i>Azelastine fluticasone</i>	2
American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology https://www.aaaai.org/	#1	<i>Azelastine AND fluticasone</i>	19

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, zidentyfikowano referencje, które włączono do Analizy Klinicznej.

17.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).



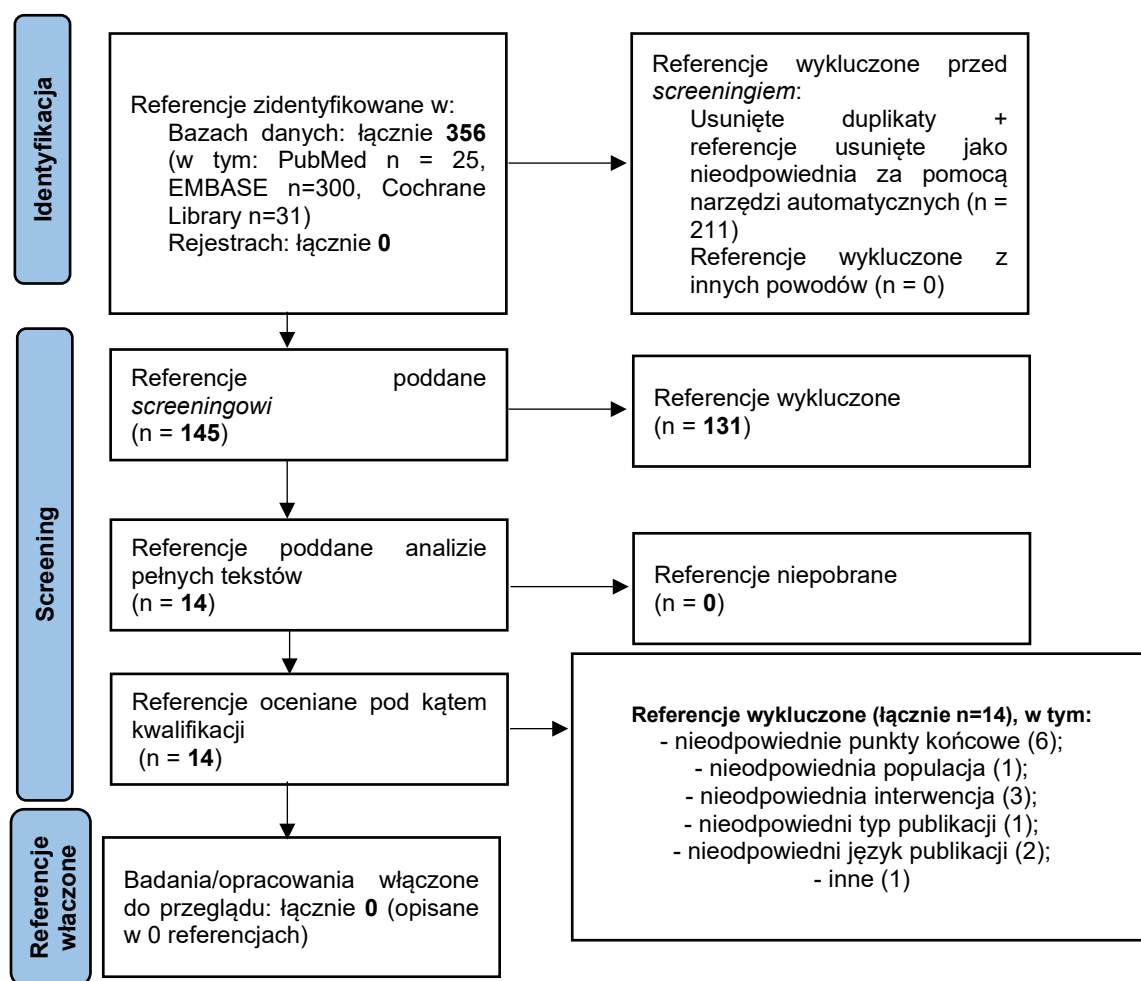
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) azelastyny/flutykazonu (złożony produkt leczniczy Flutixon Nasal®) stosowanego w leczeniu objawów umiarkowanego lub ciężkiego alergicznego nieżytu nosa.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT) uwzględniające porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon - Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3];
- 1 nierandomizowane badanie z grupą kontrolną, uwzględniające porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon - Fifer i wsp. 2023 [4];
- 1 badanie obserwacyjne - uwzględniające porównanie w podgrupach produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon Sousa-Pinto i wsp. 2025 (MASK-Air) [5];
- 2 badania RCT biodostępności na zdrowych, dorosłych ochotnikach dotyczące porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon vs flutykazon vs azelastyna: Derendorf i wsp. 2012 [7]-[9] oraz Qi i wsp. 2023 [6];
- 9 badań obserwacyjnych, jednoramiennych, z rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczących zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon: Price i wsp./van Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22], Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/ Agache i wsp. 2018 [34]/ Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/ Haahr i wsp. 2019 [37], Klimek i wsp. 2017 [23], Canonica i wsp. 2021 [31], De Jong i wsp. 2020 [24], Marth i wsp. 2024 [26], Kaulsay i wsp. 2018 [25], Stjarne i wsp. 2023 [30] oraz MASK [27]-[29];
- 10 przeglądów systematycznych, w tym:
 - 1 przegląd z meta-analizą sieciową, uwzględniający porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem produktu złożonego olopatadyny/mometazon oraz porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem monoterapii flutykazonem czy azelastyną - Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10];
 - 5 przeglądów z meta-analizami badań RCT, uwzględniających porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem monoterapii flutykazonem, azelastyną i/lub placebo: Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11], Zhong i wsp. 2022 [12], Debbaneh i wsp. 2019 [13] oraz Feng i wsp. 2016 [14], Zhang i wsp. 2025 [19];
 - 4 przeglądy bez meta-analizy: Klimek i wsp. 2021 [15], Klimek i wsp. 2016 [16], Klimek i wsp. 2015 [17] oraz Berger i wsp. 2015 [18];
- 3 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Flutixon Nasal® [39], ulotkę dla produktu leczniczego Dymista® (azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian), o analogicznym składzie jak wnioskowana interwencja,

opublikowaną przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [40] oraz dane z raportów o działaniach niepożądanych opublikowane na stronie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [41];

- 1 badanie w toku (nieopublikowane): NCT05158972 [38].



Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) komparatora – azelastyny +mometazonu stosowanego w leczeniu objawów umiarkowanego lub ciężkiego alergicznego nieżyty nosa.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano badań dla komparatora – terapii skojarzonej azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim z wnioskowaną interwencją.

17.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabelach poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów, z podziałem na opracowania wtórne i badania pierwotne dla terapii produktem złożonym azelastyna/flutykazon.

Tabela 68. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji w oparciu o pełne teksty.

Ogólna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencje
Publikacje wykluczone z przeszukania dla opracowań wtórnych dla wnioskowanej interwencji		
Nieodpowiedni typ publikacji	Opracowania wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym	[42], [43], [44], [45], [46], [47]
	Poza informacją w abstrakcie o przeszukanych bazach danych brak innych cech sugerujących przegląd systematyczny	[51], [52]
Nieodpowiednia interwencja	Brak uwzględnienia badań dla wnioskowanej interwencji	[48], [49], [50]
	Brak wyodrębnienia wyników dla wnioskowanej interwencji	[53], [54]
Publikacje wykluczone z przeszukania dla badań pierwotnych dla wnioskowanej interwencji		
Nieodpowiedni typ publikacji	W referencji skupiono się na tabelarycznym porównaniu dawkowania i właściwości sprayów donosowych stosowanych w leczeniu alergii	[55]
	Opracowanie wtórne, nieoparte na przeglądzie systematycznym	[62], [63]
Nieodpowiednia populacja	Dzieci <12 roku życia	[58], [59], [60]
	-	[78], [79]
Nieodpowiednia interwencja	Brak uwzględnienia wnioskowanej interwencji jak również AZE+FLU w politerapii	[56], [57]
	Badanie jednoramienne, nieodpowiednie interwencja (AZE+ FLU + liczne inne terapie jednocześnie)	[64]
	Badania w toku, zakończone. Publikowane tylko na stronie rejestrów, porównanie Dymista z lekiem generycznym, niebędącym wnioskowaną interwencją	[71], [72], [73], [74]
Nieodpowiedni komparator	Nieodpowiedni komparator, brak możliwości wykorzystania badania w porównaniu pośrednim z komparatorami zdefiniowanymi w analizie	[68], [69], [112]
Nieodpowiednia interwencja/komparator	Brak jednoznacznej informacji czy w badaniu zastosowano produkt złożony czy politerapię	[80], [81], [82], [85]
	Badanie opublikowane jedynie na stronie rejestru badań klinicznych, porównanie z nieodpowiednim komparatorem (placebo), brak możliwości wykorzystania w porównaniu pośrednim	[77]
Nieodpowiednie punkty końcowe	Tylko ocena ekonomiczna kosztów	[61]
Inne	Badania w toku, przerwane/przedwcześnie zakończone	[65], [66], [67]
	Nieodpowiedni język publikacji	[70]
	Badanie RCT w toku, ale brak porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon z odpowiednim komparatorem	[75]
	Badanie w toku, brak uwzględnienia produktu złożonego azelastyna/flutykazon (tylko terapia skojarzona azelastyna+flutykazon w postaci osobnych produktów)	[76]
	Nieścisłości w opisie projektu badania, leki podana w wybiórcze dni a nie w sposób ciągły, jak jest to zalecane w ChPL	[83]

Ogólna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencje
	Nieścisłości w opisie projektu badania tj. w tytule podano, że badanie retrospektywne a w tekście, że randomizacja	[84]
	Dodatkowa referencja do włączonego badania MASK - brak danych odnoszących się do zastosowanej interwencji	[86]
Badania RCT wykluczone po ocenie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskowanej interwencji z komparatorami		
Badania RCT dla wnioskowanej interwencji, dotyczące porównania z nieodpowiednim komparatorem; brak możliwości wykorzystania do porównania pośredniego z komparatorami: terapii skojarzonej azelastyną+ flutykazonem w postaci osobnych preparatów i terapii skojarzonej azelastyną+ mometazonem w postaci osobnych preparatów; ponadto zidentyfikowano aktualne przeglądy systematyczne z meta-analizami, uwzględniające te badania, w związku z czym odstąpiono od ich osobnego opisu		[87]-[111]
Wykluczone badania z przeszukania badań RCT dla komparatorów, pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego		
Nieodpowiednie punkty końcowe	Brak oceny punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, tylko analiza spektrofotometryczna	[113], [114]
	Badanie nieopublikowane, brak wyników	[118], [119], [120], [121]
Nieodpowiednia populacja	Badanie na zwierzętach	[115]
Nieodpowiednia interwencja	Porównanie azelastyny z mometazonem	[116], [117], [125]
Nieodpowiedni typ publikacji	Tylko abstrakt	[122]
Inne	Nieodpowiedni język publikacji	[123], [124]
	Badanie, w którym jest politerapia AZE+FLU, ale po analizie, brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją	[126]

AZE – azelastyna, FLU – flutykazon.

17.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Flutixon Nasal® (azelastyny chlorowodorek+flutykazonu propionian) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o.

17.4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 69. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących oceny biorównoważności, a także skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego azelastynę i flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, fazy II, jednośrodkowe, prowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority dla porównania względem placebo</i>). <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i danych z rejestru badań klinicznych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Badanie przeprowadzono poza sezonem pylenia (w styczniu i lutym 2014 roku). <u>Sponsor:</u> Glenmark Specialty SA. <u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niejasne.	Dorośli pacjenci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, N=180. <u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa I:</u> Produkt złożony olopatadyna/mometazon (665 µg+25 µg/dawkę), donosowo, 2x do każdej dziurki, 2x dobowe, N=36. <u>Grupa II:</u> Produkt złożony olopatadyna/mometazon (665 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 2x do każdej dziurki, 1x dobowe, N=36. <u>Grupa III:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon (137 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 2x dobowe, N=36. <u>Grupa IV:</u> Olopatadyna (665 µg/dawkę), donosowo, 2x dobowe, N=36. <u>Grupa V:</u> Placebo, 2x dobowe, N=36.	Jeden uczestnik z grupy przyjmującej produkt złożony olopatadyna/mometazon raz dziennie przerwał badanie z powodu nagłego wypadku rodzinnego, a 3 uczestników (2 w grupie stosującej produkt złożony azelastyna/flutykazon i 1 w grupie placebo) przerwało badanie z powodu nieprzestrzegania procedur badania.	- zmiana natychmiastowego TNSS (iTNSS) względem wartości wyjściowych; - ocena rozpoczęcia czasu działania leku; - ocena zmiany natychmiastowego nasilenia objawów ocznych (iTOSS) względem wartości wyjściowych; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci w wieku od 18 do 65 lat sezonowym alergicznym ANN trwającym co najmniej 2 lata w wywiadzie klinicznym, spowodowanym pyłkiem ambrozji, u których wynik punktowego testu skórznego na ambrozię był pozytywny (średnica bąbla ≥ 3 mm niż w grupie kontrolnej ujemnej). Uczestnicy nie musieli być monoalergiczni na pyłek ambrozji. Podczas wizyty przesiewowej (przygotowującej) (wizyta 2) uczestnicy musieli mieć minimalny iTNSS wynoszący 6 lub wyższy z 12 (w tym wynik ≥ 2 dla zatkanego nosa) w 2 lub więcej kolejnych wpisach w dzienniku; podczas wizyty randomizacyjnej (wizyta 3) uczestnicy musieli mieć minimalny iTNSS wynoszący 6 lub wyższy z 12 (w tym wynik ≥ 2 dla zatkanego nosa) w co najmniej 1 wpisie w dzienniku w ciągu pierwszych 6 godzin sesji w komorze narażenia środowiskowego <u>Kryteria wykluczenia:</u> - znana historia ostrego lub znacznego przewlekłego zapalenia zatok, przewlekłego ropnego spływanego wydzieliny po tylnej ścianie gardła, polekowego zapalenia

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		Stosowanie następujących leków nie było dozwolone na 5 dni przed pierwszym dawkowaniem: leków przeciwhistaminowych, leków antycholinergicznym lub produktów zawierających efedrynę, pseudoefedrynę lub leków obkurczających błonę śluzową nosa. Następujące leki nie były dozwolone do 30 dni przed dawkowaniem: kortykosteroidy do oczu, donosowe lub ogólnoustrojowe (odpowiednio 7, 14 lub 30 dni wcześniej); inhibitory leukotrienów, kromoliny lub antybiotyki ogólnoustrojowe (14 dni wcześniej); oraz leki immunosupresyjne lub modulatory (30 dni wcześniej). Antagonistów IgE nie można było stosować przez 120 dni przed pierwszym dawkowaniem. Stosowanie terapii donosowych, miejscowych kortykosteroidów, kropli do oczu, leków stosowanych w badaniach klinicznych, radioterapii, wstrzykiwanej immunoterapii, leków ratunkowych do kontroli ANN (tj. doustnych lub donosowych leków przeciwhistaminowych lub antycholinergicznym, donosowych kortykosteroidów, leków obkurczających błonę			błony śluzowej nosa, operacji nosa lub nieprawidłowości strukturalnych nosa, w tym owrzodzenia, erozji błony śluzowej, dużych polipów lub znacznych skrzywień przegrody, które znacząco utrudniały przepływ powietrza przez nos; - uczestnicy nie mogli być uzależnieni od donosowych, doustnych lub doocznych środków obkurczających błonę śluzową, donosowych miejscowych leków przeciwhistaminowych lub donosowych sterydów ani nie mogli stale stosować wziewnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów (z wyłączeniem ≤8 wdechów dziennie wdychanych krótko działających β-agonistów). Ponadto uczestnicy nie mogli mieć historii sezonowej astmy w sezonie pylenia ambrozji ani znanej historii choroby lub dysfunkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		śluzową nosa lub produktów zawierających efedrynę lub pseudoefedrynę) lub leków hamujących lub indukujących cytochrom P450 3A4 (np. karbamazepina, deksametazon, fenytoina, ryfabutyna, ryfampicyna, pioglitazon) nie było dozwolone w żadnym momencie badania. Spożywanie żywności lub napojów zawierających grejpfruty, pomarańcze, jabłka, warzywa z rodziny musztardowych, alkohol i grillowanego mięsa nie było dozwolone podczas udziału w badaniu. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Do 14 dni.			
Fifer i wsp. 2023 [4]	Badanie obserwacyjne, w postaci ankiety on-line, prowadzone w układzie grup równoległych, typu IIIB [^] . <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Badanie przeprowadzono pomiędzy październikiem 2021 roku a marcem 2022 roku. <u>Sponsor:</u>	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa, N=462. <u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa I:</u> Produkt złożony olopatadyna/mometazon (Ryaltris®), N=98. <u>Grupa II:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon (Dymista®), N=328. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Nie dotyczy – wymogiem było aby stosowano oceniane interwencje w ciągu 12 miesięcy.	Nie dotyczy – badanie ankietowe	- ocena satysfakcji z leczenia raportowana przez pacjentów w ankiecie on-line; ankieta internetowa obejmowała ćwiczenie Anchored Best-Worst Scaling (ABWS) z 11 domenami: 7 sensorycznymi (natychmiastowy smak leku, posmak leku, zapach leku, podrażnienie nosa, potrzeba kichania, kapanie z nosa/do gardła, suchość nosa/gardła) i 4 związanych z leczeniem (wygoda, szybkie działanie, czas trwania efektu i kontrola objawów ANN). ABWS obejmowało przeskalowanie indywidualnych wyników Best-Worst Scaling przy użyciu zakotwiczonych ocen (0–10) dla najbardziej i najmniej zadowolonych/ważnych domen w celu utworzenia całkowitego indeksu satysfakcji (TSI) (0–100) do porównania między grupami..	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek, którzy sami zadeklarowali stosowanie terapii produktami złożonymi azelastyna/flutykazon lub olopatadyna/mometazon. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - utrata węchu i/lub smaku w ciągu ostatnich 12 miesięcy; - zatrudnienie w firmie farmaceutycznej lub produkującej szczepionki. Uczestnicy zostali zrekrutowani za pośrednictwem internetowych firm panelowych specjalizujących się w próbkach populacji pacjentów i

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	Seqirus (Australia) Pty Ltd. <u>Ocena w skali NOS:</u> <u>średnia/niska</u>				dostawców opieki zdrowotnej. Zainteresowani członkowie panelu zostali skierowani do łącza ankiety online hostowanego na platformie Forsta (oprogramowanie ankietowe), gdzie odpowiadali na serię pytań przesiewowych określających ich kwalifikowalność, zanim zostali przekierowani do arkusza informacyjnego uczestnika i formularza zgody, a następnie do głównego badania. Uczestnicy zostali poproszeni o przeczytanie arkusza informacyjnego uczestnika i formularza zgody, a następnie zaznaczenie pola, aby wskazać, że przeczytali informacje i zgodzili się na udział.
Sousa-Pinto i wsp. 2025 [5] – badanie o akronimie MASK-air (wyniki zbierane w latach 2023-2024)	Badanie obserwacyjne, prospektywne, wielośrodkowe (29 krajów na całym świecie, w tym w Polsce), typu IVC^. <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Dane w referencji zbierane pomiędzy majem 2023 roku a czerwcem 2024 roku. <u>Sponsor:</u> European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) under the EAACI Methodological	Pacjenci z ANN, N=1 691. <u>Schemat leczenia:</u> Dowolne leki, w tym azelastyna/flutykazon w postaci produktu złożonego, olopatadyna/mometazon w postaci produktu złożonego, donosowe sterydy, lub doustne leki antyhistaminowe, lub donosowe leki antyhistaminowe w monoterapii. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Oceniono łącznie 28 177 dni zgłoszonych przez 1 691 użytkowników MASK-air, w tym 6 188 dni zgłoszonych przez pacjentów stosujących produkty złożone INAH+INCS.	Nie dotyczy, analizowano jedynie dostępne dane.	- ocena wpływu objawów ANN za pomocą czterech skal wizualno-analogowych (VAS) odnoszących się do różnych objawów (skala 0–100, gdzie wyższe wyniki oznaczają większy negatywny wpływ; pytania zadawane pacjentom: jak bardzo dokuczliwe są dzisiaj objawy ANN? Jak bardzo dokuczliwe są objawy ze strony nosa? Jak bardzo dokuczliwe są objawy ze strony oczu? Jak bardzo dokuczliwe są objawy astmy? Jak bardzo jesteś zadowolony z leczenia nieżyty nosa, które zastosowałeś dzisiaj?); - codzienne stosowanie leków na ANN (dostępnych na listach leków na receptę i bez recepty w poszczególnych krajach); - poziom zadowolenia z leczenia ANN za pomocą skali VAS („satysfakcja z leczenia VAS”; skala 0–100, gdzie wyższe wyniki oznaczają wyższy poziom zadowolenia).	<u>Kryteria włączenia:</u> - wszyscy użytkownicy aplikacji mobilnej Allergy Diary–MASK-air, dostępnej bezpłatnie w Google Play i Apple App Store; - użytkownicy aplikacji w wieku powyżej 16 lat (lub ≥ 13 lat, w zależności od kraju) z samodeklarowanym ANN, zgłoszeni między majem 2023 r. (miesiącem, w którym rozpoczęto ocenę satysfakcji z leczenia ANN w MASK-air) a czerwcem 2024 roku; - przeanalizowano wszystkie dni, w których pacjenci zgłosili stosowanie donosowych leków przeciwhistaminowych (INAH), donosowych kortykosteroidów (INCS), stałych kombinacji INAH+INCS lub doustnych leków przeciwhistaminowych (OAH) oraz wypełnili poprzedniego dnia codzienny kwestionariusz

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	Committee (Budget Code 42123, 2025), wsparcie z funduszy strukturalnych i rozwojowych UE), dotacja edukacyjna od Mylan, GlaxoSmithKline, Novartis, Stallergenes-Greer oraz Noucor. <u>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</u>			Dane dotyczące objawów i stosowanych leków w formie elektronicznej, dostarczanej codziennie przez pacjentów, umożliwiły obliczenie łącznego wyniku objawów alergii-leków (ang. combined symptom-medication score; CSMS) opracowanego przez Sousa-Pinto i in., który ocenia codzienną kontrolę nad ANN.	monitorujący MASK-air. To ostatnie kryterium zastosowano do pomiaru poziomu kontroli ANN dzień przed użyciem leku; przeanalizowano wszystkie dni, w których spełnione były wyżej wymienione kryteria kwalifikowalności. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak.
Derendorf i wsp. 2012 [7]	Dwa badania randomizowane, otwarte, jednoośrodkowe (ośrodek w Niemczech), prowadzone w układzie grup skrzyżowanych, złożone z trzech okresów, sześciomiesięczne, typu IIA [^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>badanie biodostępności/farmakokinetyki</i>). <u>Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Germany. <u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie.	Dorośli, zdrowi ochotnicy: - badanie 1: N=30; - badanie 2: N=30. Przy trzech oddzielnych okazjach (częściach badania) wszyscy uczestnicy samodzielnie podali sobie dwa rozpylenia do każdego nozdrza produktów badawczych (200 mg propionianu flutykazonu i/lub 548 mg azelastyny chlorowodorek) w losowej kolejności pod nadzorem członka zespołu klinicznego. Każdy uczestnik badania został dokładnie przeszkolony podczas badania przesiewowego i w każdym okresie badania wieczorem przed dniami leczenia w zakresie samodzielnego stosowania produktów w postaci aerozolu do nosa, w tym prawidłowego używania głowicy aerozolu do nosa. Każde zastosowanie było monitorowane pod kątem wszelkich wykrywalnych	Badanie 1: dwóch (6,7%) uczestników przerwało przedwcześnie udział w badaniu (1 z powodu pozytywnego testu na obecność narkotyków a jeden wycofał zgodę na udział w badaniu) Badanie 2: wszyscy uczestnicy ukończyli badanie.	- analiza parametrów farmakokinetycznych przed i podaniu ocenianych w badaniu leków; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - zdrowi uczestnicy płci męskiej i żeńskiej, niepalący, w wieku 18–45 lat i bez występowania w przeszłości jak również bez występującej aktualnie klinicznej alergii, choroby oddechowej lub innej choroby; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - uczestnicy z historią reakcji alergicznych lub z wrażliwością na azelastyną, flutykazon lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, z BMI >30 kgm-2, odstępem QTc >450 ms, nieprawidłowymi rutynowymi badaniami krwi, przyjmujące jakiegokolwiek leki towarzyszące lub niebędące w stanie wykazać prawidłowej samodzielnej aplikacji izotonicznego chlorku sodu zawierającego placebo w postaci aerozolu do nosa.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		odstępstw od praktykowanej procedury, a zaobserwowane odstępstwa zostały szczegółowo opisane i udokumentowane. <u>Badanie 1 - Schemat leczenia:</u> W badaniu tym porównano MP29-02, nowy produkt złożony w postaci aerozolu do nosa o stężeniu 0,1% azelastyny chlorowodoru i 0,0365% flutykazonu propionianu z dwoma różnymi produktami flutykazonu propionianu (FP) w postaci pojedynczej substancji. Formuła FP w postaci pojedynczej substancji na bazie MP29-02 bez azelastyny (MP29-02-FP-mono) i dostępny na rynku produkt porównawczy (FP-BI, FP Nasal Spray, Boehringer Ingelheim/Roxane Laboratories). <u>Badanie 2 - Schemat leczenia:</u> W badaniu tym porównano MP29-02, nowy produkt złożony w postaci aerozolu do nosa o stężeniu 0,1% azelastyny chlorowodoru i 0,0365% flutykazonu propionianu z dwoma różnymi produktami azelastyny będącymi pojedynczymi preparatami, tj. formułą opartą na MP29-			

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		02 bez FP (MP29-02-AZE-mono) i dostępnym na rynku komparatorem (Astelin®; Meda Pharmaceuticals, Somerset, NJ, USA). <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Po jednym podaniu (po jednej dawce) przydzielonej terapii w każdym z 3 okresów badania. Okresy badania rozdzielono przerwami na wypłukiwanie wynoszącymi co najmniej 10 dni.			
Qi i wsp. 2023 [6]	Dwa badania randomizowane, otwarte, jednoośrodkowe (ośrodek w Chinach), prowadzone w układzie grup skrzyżowanych, złożone z trzech okresów, sześciosekwencyjne, typu IIA [^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>badanie biodostępności/farmakokinetyki</i>). <u>Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Od września do października 2019 roku. <u>Sponsor:</u> MEDA Pharma GmbH & Co. KG (a Mylan Company) teraz Viatris.	Dorośli, zdrowi ochotnicy z populacji chińskiej: - badanie 1: N=30; - badanie 2: N=30. Uczestnicy byli zakwaterowani od dnia poprzedzającego podanie dawki do co najmniej 12 godzin po podaniu dawki. Uczestnicy otrzymali kolację wieczorem poprzedzającym podanie dawki. Wymagane było co najmniej 10-godzinne postzczenie w nocy przed podaniem dawki. Każdy uczestnik otrzymał standaryzowany posiłek około 4 godziny po podaniu leku. Każdemu uczestnikowi podano 150 ml wody o temperaturze pokojowej (zarówno w badaniu I, jak i II) 2 godziny po podaniu dawki. Między 4 a 24 godzinami w ciągu roku dozwolona była kawa bezkofeinowa (dozwolone	Badanie 1: badanie ukończyło 26 pacjentów zgodnie z planem; a 22 pacjentów zostało włączonych do populacji zgodnej z protokołem badania, a dane od tych pacjentów wykorzystano w analizie farmakokinetycznej i statystycznej azelastyny. Badanie 2: wszyscy uczestnicy ukończyli badanie zgodnie z planem.	- analiza parametrów farmakokinetycznych przed i podaniu ocenianych w badaniu leków; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - osoby płci męskiej i żeńskiej (niebędące w ciąży, niekarmiące piersią), niepalący, w wieku 18–45 lat, których wskaźnik masy ciała (BMI) mieścił się w przedziale od 19,0 do 28,0 kg/m ² i które na podstawie badania fizykalnego przeprowadzonego przed badaniem oraz badań laboratoryjnych uznano za zdrowe; - dobry stan zdrowia na podstawie wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego, parametrów życiowych, elektrokardiogramów i badań laboratoryjnych; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - reakcja alergiczna lub nadwrażliwość na chlorowodorek azelastyny, propionian flutykazonu lub jedną z substancji pomocniczych (np. chlorek benzalkoniowy, alkohol fenyloetylowy, celuloza mikrokryształiczna);

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie.	było użycie cukru, ale bez bezkalorycznych sztucznych słodzików) lub woda (całkowita objętość 0–24 godzin w ciągu roku: ≤ 3 l). Uczestników monitorowano pod kątem wszelkich zdarzeń niepożądanych (AE) od podpisania świadomej zgody do wizyty kończącej badanie (w ciągu 10–21 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego). <u>Badanie 1 - Schemat leczenia:</u> Każdy uczestnik samodzielnie zaaplikował sobie cztery dawki (dwie do każdego nozdrza) donosowo, co stanowiło pojedynczą dawkę azelastyny wynoszącą 548 μg ($4 \times 137 \mu\text{g/aplikację}$) z aerozolu do nosa w postaci produktu złożonego MP-AzeFlu (chlorowodorek azelastyny 137 μg i propionian flutykazonu 50 $\mu\text{g/aplikację}$), z azelastyny w postaci samej w aerozolu do nosa MP-AzeFlu (137 $\mu\text{g/aplikację}$) lub z aerozolu do nosa z azelastyną (dostępnego w sprzedaży) (137 $\mu\text{g/aplikację}$). <u>Badanie 2 - Schemat leczenia:</u> Każdy uczestnik samodzielnie zaaplikował sobie cztery dawki (dwie do każdego			- dowody na klinicznie istotne ostre lub przewlekłe choroby, które mogą stanowić ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - jakiekolwiek leki przyjmowane w ciągu 14 dni przed podaniem badanego leku, oddanie krwi przed rozpoczęciem badania i udokumentowana historia alergii na leki.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		nozdrza) donosowo, co stanowiło pojedynczą dawkę flutykazonu wynoszącą 200 µg (4 × 50 µg/dawkę) z aerozolu do nosa z produktu złożonego MP-AzeFlu (chlorowodorek azelastyny 137 µg i propionian flutykazonu 50 µg/dawkę), samego flutykazonu w aerozolu do nosa MP-AzeFlu (50 µg/dawkę) lub aerozolu do nosa z flutykazonem dostępnego w sprzedaży) (50 µg/dawkę). <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Po jednym podaniu (po jednej dawce) przydzielonej terapii w każdym z 3 okresów badania. Okresy obserwacji do 21 dni po ostatniej dawce.			
Price i wsp./van Weissnbruch i wsp. / Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe (ośrodki w 6 krajach europejskich: Austrii, Niemczech, Czechach, Węgrzech, Holandii i Irlandii), typu IVB[^]. <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Okres rekrutacji trwał 14 miesięcy, od 21 lutego 2018 r. (rekrutacja pierwszego pacjenta) do 30	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa, N=1103. <u>Schemat leczenia:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon (Dymista®), 1 podanie do każdej dziurki nosa (137 µg azelastyny w postaci chlorowodoru i 50 µg flutykazonu w postaci propionianu), 2x dobę; N=1103. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 14 dni (2 tygodnie)	Ogółem włączono 1154 pacjentów; 51 wykluczono, ponieważ badacz nie przesłał kompletnych danych. Łącznie w analizie uwzględniono 1103 pacjentów.	- ocena nasilenia objawów ANN w skali VAS (gdzie 0 mm to brak objawów, a 100 mm to maksymalnie nasilenie objawy) – ocenę przeprowadzano dnia 0, 1., 3., 7. i około 14. – pacjent zaznaczał na kartce odpowiedni wynik; - ocena jakości snu i trudności w codziennej aktywności w dniach: 0., 7. i około 14. W skali VAS w następujących domenach: upośledzenie jakości snu, upośledzenie codziennej aktywności szkolnej lub zawodowej, upośledzenie aktywności społecznej i upośledzenie aktywności na świeżym powietrzu (gdzie 0 mm to brak problemów, a 100 mm to maksymalnie nasilone problemy); - jakość snu i codzienne czynności oceniano dla całej badanej populacji, a także dla czterech różnych podgrup fenotypowych, aby określić potencjalne	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami alergicznego nieżytu nosa, którym po raz pierwszy przepisano produkt złożony azelastyna/flutykazon; - wiek ≥ 12 lat; - pisemna zgoda pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu; - ostre objawy ANN w momencie włączenia do badania (nasilenie objawów w skali VAS ≥ 50 mm); - możliwość zrozumienia instrukcji stosowania leku zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i ulotką informacyjną dla pacjenta; - możliwość zwrotu wypełnionej karty pacjenta.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	kwietnia 2019 r. (data ostatniego złożenia elektronicznego formularza opisu przypadku). <u>Sponsor:</u> Mylan Inc. <u>Ocena w skali NICE:</u> 7 punktów.			różnice między heterogennymi fenotypami alergicznymi, w tym: -- Monoklonalna odpowiedź IgE (odpowiedź IgE ograniczona do jednego alergenów środowiskowego bez historii rodzinnej); -- poliklonalna odpowiedź IgE (poliklonalna odpowiedź IgE na >5 alergenów środowiskowych z historią rodzinną); -- niealergiczna odpowiedź IgE (pacjenci z testem IgE, ale bez zwiększonej całkowitej wartości IgE bez historii rodzinnej); -- fenotyp pośredni (poliklonalna odpowiedź IgE na >5 alergenów środowiskowych bez historii rodzinnej lub odpowiedź IgE ograniczona do 2–5 alergenów); - profil bezpieczeństwa; - ocena nasilenia objawów astmy w skali VAS, u pacjentów ze współistniejącą astmą; - zmiana częstości stosowania leków przeciwastmatycznych, u pacjentów ze współistniejącą astmą.	Decyzję o włączeniu pacjentów do badania podejmowali lekarze niezależnie i po podjęciu decyzji o przepisaniu pacjentowi produktu złożonego azelastyna/flutykazon. Lekarze, którzy zazwyczaj brali udział w leczeniu AR i rutynowo stosowali wizualną skalę analogową (VAS) do oceny objawów u pacjentów z ANN, zostali zaproszeni do udziału w badaniu. Uczestniczącymi lekarzami byli lekarze rodzinni, alergolodzy, otorynolaryngolodzy, pulmonolodzy, dermatolodzy i pediatrzy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - znane reakcje alergiczne na spray do nosa azelastyna/flutykazon lub którykolwiek z jego składników; - ciąża (lub planowana ciąża w trakcie badania) lub karmienie piersią; - brak możliwości wyrażenia świadomej zgody; - brak zgody na gromadzenie, archiwizowanie lub przekazywanie danych osobowych w kontekście tego badania i zgodnie z jego planem.
Klimek i wsp. 2015 [32]/Scadding i wsp. 2017 [33]/Agache i wsp. 2018 [34]/Stjarne i wsp. 2019 [35]/Dollner i wsp. 2017 [36]/Haahr i wsp. 2019 [37]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe (ośrodki w 6 krajach europejskich: Niemczech, Szwecji, Norwegii, Danii, Rumunii i Wielkiej Brytanii), typu IVB [^] .	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa, N=2988. <u>Schemat leczenia:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon, 1 podanie do każdej dziurki nosa, 2x dobowo; N=2988. Badanie składało się z wizyty kwalifikującej, podczas której	Łącznie 383 lekarzy zapisało 3120 pacjentów do badania. Łącznie 132 pacjentów zostało wykluczonych z populacji bezpieczeństwa z powodu niepotwierdzonej dokumentacji danych (tj. braku podpisu elektronicznego lekarza prowadzącego) z	- ocena nasilenia objawów ANN przez pacjenta w skali VAS (gdzie 0 mm to brak objawów, a 100 mm to maksymalnie nasilenie objawy) – ocenę przeprowadzano dnia 0, 1., 3., 7. i około 14; - ocena odczuwalnego poziomu kontroli objawów ANN w 3. dniu terapii – możliwe odpowiedzi: dobrze kontrolowane, częściowo kontrolowane lub niekontrolowane (dotyczy ostatnich 24 godzin);	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego sezonowym i/lub całorocznym ANN zdefiniowanym zgodnie z kryteriami ARIA, u których monoterapia donosowymi lekami przeciwhistaminowymi H1 lub INCS została uznana za niewystarczającą (zdaniem badacza); - wiek ≥ 12 lat i ostre objawy ANN w dniu włączenia, zdefiniowane jako wynik w skali VAS >50 mm; pacjenci

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych (w referencji [32] dane z zakresu skuteczności dla Niemiec, Szwecji, Norwegii, Danii, Rumunii oraz dane z zakresu bezpieczeństwa ze wszystkich krajów, natomiast w referencji [33] dane z zakresu profilu pacjentów, którym jest przepisywana oceniana interwencja z Wielkiej Brytanii).</u> <u>Czas trwania badania:</u> Od kwietnia 2013 roku do sierpnia 2015 roku (część przeprowadzona w Wielkiej Brytanii od października 2013 roku do maja 2014 roku, część przeprowadzona w Rumunii od lipca 2014 do sierpnia 2015, część przeprowadzona w Szwecji od października 2013 do czerwca 2014 roku, część przeprowadzona w Norwegii od marca do grudnia 2014, część przeprowadzona w Danii od listopada 2013 do lipca 2014) <u>Sponsor:</u> Meda, Solna, Sweden.	się pacjentom przydzielano stosowanie ocenianej interwencji, a także z opcjonalnej wizyty kontrolnej (nieдоступnej w Wielkiej Brytanii) po około 14 dniach. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Około 14 dni (2 tygodnie)	wyjątkiem informacji istotnych dla bezpieczeństwa. Pozostałych 2988 pacjentów zostało włączonych do populacji bezpieczeństwa. Populacja uwzględniona w ocenie skuteczności w skali VAS obejmowała 2795 pacjentów (tj. nie obejmowała 193 pacjentów z Wielkiej Brytanii).	- pacjenci (poza Wielką Brytanią) wypełniali na każdej wizycie karty oceny skuteczności terapii, które przekazywali lekarzowi lub wysyłali drogą mailową; - profil bezpieczeństwa (zgodnie z Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA); ponadto oceniano spodziewane działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Za szczególne sytuacje uznawano ciężę, karmienie piersią, przedawkowania, nadużycia, stosowanie niezgodne z przeznaczeniem, niewłaściwe użycie lub błędy w stosowaniu leku lub działania niepożądanych związanych z narażeniem zawodowym lub brakiem skuteczności; - w referencji [33] skupiono się na analizie profilu pacjentów, którym przepisywano ocenianą interwencję w Wielkiej Brytanii, w tym przyczyny przepisania produktu złożonego azelastyna/flutykazon.	mogli zostać włączeni do badania niezależnie od ich wyniku VAS, jeśli lekarz ocenił ich objawy jako umiarkowane do ciężkich; - pacjentów z sezonowym ANN zdefiniowano, jako osoby z udokumentowaną alergią na co najmniej jeden alergen pyłkowy (tj. pyłki wiosenne, letnie i/lub jesienne), ale bez alergenów innych niż pyłkowe; pacjentami z całorocznym ANN byli pacjenci z udokumentowaną alergią na co najmniej jeden alergen inny niż pyłkowy (tj. roztocza kurzu domowego, sierść zwierząt i/lub pleśń), ale bez alergenów pyłkowych. U pacjentów z sezonowym i całorocznym ANN udokumentowano alergię, na co najmniej jeden pyłek i co najmniej jeden alergen niepyłkowy. Nieżyt nosa o nieznanym pochodzeniu zdefiniowano, jako alergię na inne alergeny (tj. nie na jeden z alergenów wymienionych powyżej) lub nieznane alergeny (tj. nieżyt nosa wskazany na podstawie historii, ale bez danych dotyczących swoistej immunoglobuliny E). Lekarze zdecydowali się włączyć pacjenta do badania niezależnie od i po decyzji o przepisaniu produktu złożonego azelastyna/flutykazon. Pacjenci, którym przepisano produkt złożony azelastyna/flutykazon, oceniali jego skuteczność w swoim domu i/lub otoczeniu; - zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</u>				- znana nadwrażliwość na MP-produkt złożony azelastyna/flutykazon lub którykolwiek z jego składników; - ciąża bądź karmienie piersią; - poza stosowaniem rytonawiru nie było żadnych ograniczeń dotyczących równoczesnego leczenia w trakcie badania.
Klimek i wsp. 2017 [23]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe (ośrodki w Niemczech), typu IVB[^]. <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Nie podano. <u>Sponsor:</u> Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG HU441/18-1 to T.H.); Dresden Junior Fellowship Programme of the Technische Universit at Dresden. <u>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</u>	Pacjenci dorośli z całorocznym sezonowym lub całorocznym+sezonowym alergicznym nieżytem nosa (większość z umiarkowanym lub ciężkim), N=47. <u>Schemat leczenia:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon, 1 podanie do każdej dziurki nosa, 2x dobę (całkowita dawka dobową 548 µg azelastyny i 200 µg flutykazonu); N=47. Nie stosowano innych leków w trakcie badania. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 3 miesiące.	Brak danych, prawdopodobnie wszyscy ukończyli badanie.	- ocena uciążliwości objawów ANN przez pacjenta w skali VAS, w odpowiedzi na pytanie: Jak uciążliwe były dzisiaj objawy ze strony nosa? (gdzie 0 mm to w ogóle nieuciążliwe, a 100 mm to maksymalnie uciążliwe objawy) – ocenę przeprowadzano po 1 i 3 miesiącach terapii; - badanie węchowe - przeprowadzono na początku badania oraz w trakcie terapii produktem złożonym azelastyna/flutykazon w 1. i 3. miesiącu, używając zestawu testowego „Sniffin’ Sticks”. Test ten składa się z 3 podtestów, w których testuje się próg wyczuwalności zapachu, rozróżnianie zapachów i identyfikację zapachu. Próg zapachu testowano przy użyciu 16 różnych stężeń fenyloetyloalkoholu (PEA), zaczynając od 4% roztworu podstawowego (rozpuszczalnik glikol propylenowy, stosunek rozcieńczenia 2:1). Trójka długopisów była prezentowana losowo przez 2 sekundy, każdy około 2 cm przed nozdrzami; - rozróżnianie zapachów, test nadprogowy, został ponownie zbadany przy użyciu 16 potrójnych dozowników zapachów przypominających pisaki. Pacjenci musieli odróżnić 2 identyczne zapachy od 1 innego zapachu. Badani musieli znaleźć pojedynczy inny zapach i	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci obu płci w wieku 18-przewlekłego całorocznego alergicznego nieżytu nosa zgodnie z klasyfikacją ARIA; - uczulenie na wieloletnie alergen wziewne (roztocza i/lub pleśń i/lub sierść zwierząt) potwierdzone pozytywnymi wynikami testów punktowych skóry (bąbel na alergen co najmniej tak duży jak reakcja kontrolna po 0,1% dichlorowodoru histaminy = 1 mg/ml) i pozytywnym wynikiem testu immunoglobuliny E (IgE) w surowicy Radioalergosorbant/Carrier-Polymer-System (RAST/CAP) klasy ≥2 i pozytywną reakcją podczas testu prowokacji nosowej; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie aktualnie swoistej immunoterapii alergenowej na dowolny alergen w dowolnej formulacji; - jakiegokolwiek rodzaj niealergicznego nieżytu nosa lub infekcji dróg oddechowych; - leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, lekami

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
				ponownie byli zmuszani do podania odpowiedzi, nawet, jeśli nie wiedzieli; - zadanie identyfikacji zapachu opierało się na 4-alternatywnej procedurze wyboru wymuszonego (4-AFC), w której pacjenci musieli zidentyfikować 16 różnych zapachów z listy 4 deskryptorów przedstawionych z każdym pisakiem. W każdym podteście można było uzyskać maksymalnie 16 punktów. Suma wszystkich 3 podtestów została zdefiniowana, jako wynik TDI (próg, rozróżnienie, identyfikacja) z maksymalnym wynikiem 48 punktów. Normosmia została zdefiniowana jako posiadanie >30,5 punktów, hiposmia między 16,5 a 30,5 punktów, a anosmia funkcjonalna jako 16,5 punktów.	przeciwhistaminowymi lub innymi lekami, które mogą wpływać na objawy całorocznego ANN; - ciężkie zaburzenia psychiczne; - jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania leku badanego zgodnie z informacją o produkcie leczniczym; - nadużywanie narkotyków lub alkoholu; - pacjentki starające się o ciążę, będące w ciąży lub w okresie laktacji; - jednoczesny udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym lub udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym w ciągu poprzednich 30 dni przed włączeniem; - słaba zgodność lub niezdolność do zrozumienia instrukcji/dokumentów badania.
Canonica i wsp. 2021 [31]	Badanie przekrojowe, ilościowe, oparte na kwestionariuszu on-line, wielośrodkowe (6 krajów europejskich: Austria, Finlandia, Niemcy, Irlandia, Włochy, Norwegia, Wielka Brytania), typu IVC [^] . <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Od marca do czerwca 2019 roku. <u>Sponsor:</u> Mylan Inc.	Pacjenci dorośli z alergicznym nieżytem nosa, N=1004. <u>Schemat leczenia:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon (Dymista®); N=1004. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Nie dotyczy, badanie ankietowe.	Nie dotyczy.	- ankieta opracowana przez firmę Acaster Lloyd Consulting we współpracy z firmą Mylan. Obejmowała ona 4 obszary: (i) zdrowie pacjenta („Twoje zdrowie”, (ii) leczenie ANN (iii) zadowolenie z terapii azelastyną/flutykazonem i (iv) i informacje o uczestniku; Seksja „Twoje zdrowie” ankiety zawierała pytania dotyczące wieku w chwili diagnozy, rodzaju ANN, czynników wyzwalających objawy, wpływu na jakość życia, a także wpływu na codzienne życie i współistniejącą astmę. Seksja „Twoje leczenie ANN” zawierała informacje na temat poprzedniego leczenia ANN, wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (HCRU), absencji, prezenzizmu, powodów stosowania azelastyny/flutykazonu, schematu leczenia (np. częstość, polipragmazja) i oczekiwań dotyczących leczenia. Opcje	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku >18 lat, z potwierdzoną przez lekarza/pracownika służby zdrowia diagnozą ANN, którzy zaczęli stosować produkt złożony azelastyna/flutykazon w ciągu ostatnich 7 lat, stosowali go w leczeniu objawów ANN w ciągu ostatnich 12 miesięcy i byli chętni/zdolni do wyrażenia świadomej zgody, zostali uwzględnieni. Jeśli kwalifikowali się, pacjenci byli następnie kierowani do informacji o zgodzie i prośb o wyrażenie świadomej zgody za pośrednictwem formularza zgody online. Wszyscy uczestnicy mogli wycofać się z udziału w tym badaniu w dowolnym momencie i z dowolnego powodu. Następnie

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</u>			odpowiedzi na pytania dotyczące czynników wyzwalających alergię i rodzaju leczenia zostały dostosowane tak, aby obejmowały wszystkie istotne alergeny i metody leczenia w każdym kraju. Informacje na temat statusu zatrudnienia i najwyższego osiągniętego poziomu wykształcenia zostały zawarte w sekcji „O Tobie” ankiety. W zależności od charakteru pytania uczestnicy albo wybierali podaną opcję lub opcje (np. stosowane leczenie ANN), wprowadzali informacje (np. liczbę dni nieobecności w pracy/rok z powodu ANN), albo wyrażali swoją opinię, używając 5- lub 7-punktowej skali Likerta; - satysfakcję z terapii azelastyną/flutykazonem oceniano przy użyciu TSQM-9 i dodatkowych pytań. Skrócona forma jest podzielona na trzy domeny: skuteczność, wygoda i ogólna satysfakcja, każda punktowana od 0 do 100.	chętni i kwalifikujący się uczestnicy wypełnili ankietę online. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
De Jong i wsp. 2020 [24]	Badanie jednoramienne, kohortowe, typu przed-po leczeniu, retrospektywne (baza danych Optimum Patient Care Research Database (OPCRD) z Wielkiej Brytanii), typu IVA[^]. <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Baza uwzględnia pacjentów od 1930 roku do marca 2019 roku; od	Pacjenci dorośli z alergicznym nieżytem nosa i współistniejącą astmą, N=1188. <u>Schemat leczenia:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon; N=1188. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 2 lata – 1 rok przed zastosowaniem produktu złożonego azelastyna/flutykazon i 1 rok po jego zastosowaniu.	Nie dotyczy.	- główny punkt końcowy - zmiana (od roku bazowego do roku zebrania wyników) liczby ostrych zdarzeń oddechowych. Ostre zdarzenie oddechowe zdefiniowano, gdy spełnione zostało 1 lub więcej z następujących warunków: przyjęcie do szpitala zarejestrowane przez podstawową opiekę zdrowotną związaną z astmą; zgłoszenie się na pogotowie ratunkowe zarejestrowane przez podstawową opiekę zdrowotną związaną z astmą; ostry przebieg wymagający stosowania doustnych sterydów; cykl antybiotykoterapii z konsultacją z lekarzem od chorób układu oddechowego. Wystąpienie któregośkolwiek z tych czynników w	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥12 lat, którzy otrzymali co najmniej jedną receptę na produkt złożony azelastyna/flutykazon (który jest zarejestrowany w Wielkiej Brytanii do leczenia alergicznego nieżytu nosa – sezonowego lub całorocznego), ze współistniejącą, aktywną astmą; - aktywna astma była definiowana, jako zarejestrowany w bazie kod diagnostyczny dla astmy przed rozpoczęciem terapii azelastyną/flutykazonem i 1 receptę na terapię astmy (tj. lek łagodzący i/lub kontrolujący) w roku poprzedzającym rozpoczęcie

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	2013 roku dostępne dane dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon. <u>Sponsor:</u> BGP Products Operations GmbH (A MylanCompany). <u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.			odstępie 14 dni od siebie uznano za należące do tego samego zdarzenia; - zmiana liczby zaostrzeń astmy zdefiniowanych zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS); - zmiana w (i) etapie leczenia astmy wg Global Initiative for Asthma (GINA) 2018; (ii) kontroli astmy; (iii) średniej dziennej dawce krótko działającego b2-agonisty (SABA) lub >2 wdechy SABA na tydzień; i (iv) średniej dziennej dawce wziewnych kortykosteroidów (ICS). Kontrolę astmy oceniano na 3 sposoby: kontrola astmy w domenie ryzyka (RDAC), ogólna kontrola astmy (OAC) i status kontroli GINA (tj. kontrolowana, częściowo kontrolowana i niekontrolowana).	azelastyny/flutykazonu. Kwalifikujący się pacjenci musieli mieć zebrane dane z co najmniej 2 lat, obejmujących 1 rok danych przed (rok wyjściowy) i po rozpoczęciu terapii azelastyną/flutykazonem (rok końcowy). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, u których kiedykolwiek rozpoznano przewlekłą obturacyjną chorobę płuc lub którzy otrzymali receptę na doustne kortykosteroidy (OCS) i leki biologiczne w roku poprzedzającym receptę na produkt złożony azelastyna/flutykazon.
Marth i wsp. 2024 [26]	Badanie jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe (29 ośrodków w Austrii), typu IVC[^]. <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Od września 2015 do czerwca 2016. <u>Sponsor:</u> Mylan Inc. (Canonsburg, PA, USA), teraz Viatrix. <u>Ocena w skali NICE:</u> 7 punktów.	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa, N=214. <u>Schemat leczenia:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon, 1 podanie do każdej dziurki nosa, 2x dobę (całkowita dawka dobową 548 µg azelastyny i 200 µg flutykazonu); N=214. Nie było żadnych ograniczeń dotyczących równoczesnego stosowania innych metod leczenia niż te, które są przeciwwskazane w przypadku stosowania	Spośród 231 zapisanych pacjentów, 17 zostało wykluczonych z analizy danych z powodu niepotwierdzonej dokumentacji danych (brak podpisu elektronicznego lekarza prowadzącego). Pozostałych 214 dorosłych i nastoletnich pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią całorocznego ANN, którym przepisano Azelastynę/flutykazon i którzy zostali zapisani w 29 ośrodkach, włączono do populacji, w której oceniano bezpieczeństwo.	- zmiana nasilenia objawów choroby w skali VAS (gdzie 0 mm to brak uciążliwych objawów, a 100 mm to maksymalnie uciążliwe objawy), oceniana w dzienniczku przez pacjenta, rano, przed podaniem leku w dniach: 0, 1, 3, 7, 21, 28, 35 i 42 po rozpoczęciu leczenia; podczas wizyty wyjściowej (dzień 0) dodatkowa ocena w skali VAS była przeprowadzona w celu oceny nasilenia objawów w okresie poprzedzających 4 tygodni; - ocena kontroli objawów choroby w ciągu ostatnich 24 godzin (możliwe kategorie: dobrze kontrolowane, częściowo kontrolowane, objawy niekontrolowane, niezłane); - ocena jakości snu w 5-punktowej skali (bardzo dobra, dobra, zadowalająca, zła, bardzo zła); - profil bezpieczeństwa zgodnie z klasyfikacją Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.0.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥12 lat, z umiarkowanym do ciężkiego całorocznym ANN (tj. objawy > 4 dni w tygodniu, przez > 4 kolejne tygodnie), którym przepisano produkt złożony azelastyna/flutykazon (jeden spray/jedno donosowe podanie dwa razy dziennie rano i wieczorem) zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego; - wymagane było również prawidłowe rozpoznanie potwierdzone standardową lokalną praktyką, np. testami skórnymi lub pomiarem stężenia swoistej immunoglobuliny E w surowicy; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		produktu złożonego azelastyna/flutykazon. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 42 dni. Do udziału zaproszono lekarzy, którzy zwykle zajmują się leczeniem ANN. Każdy lekarz (ośrodek) miał udokumentować leczenie azelastyną/ flutykazonem u trzech pacjentów. Planowany czas trwania obserwacji w celu oceny skuteczności leczenia wynosił około 6 tygodni (42 dni) na pacjenta, co pozwalało na elastyczność w zależności od zwykłej praktyki klinicznej. Badanie składało się z wizyty wyjściowej (dzień 0) i opcjonalnej wizyty kontrolnej po około 42 dniach.			- znane reakcje alergiczne na azelastynę/flutykazon lub którykolwiek z jego składników; - ciąża (lub planowana ciąża w okresie trwania badania) lub karmienie piersią; - brak zgody na zbieranie, archiwizowanie lub przekazywanie danych osobowych w kontekście tego badania i zgodnie z planem obserwacyjnym.
Kaulsay i wsp. 2018 [25]	Badanie jednoramienne, prospektywne, jednoośrodkowe (ośrodek w Irlandii), typu IVC^. <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Mylan Inc.	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim przewlekłym (całorocznym lub sezonowym) alergicznym nieżytem nosa, N=53. <u>Schemat leczenia:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon, 1 podanie do każdej dziurki nosa, 2x dobowo; N=53. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Do 42 dni.	Brak danych. Prawdopodobnie wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	- zmiana nasilenia objawów choroby w skali VAS (gdzie 0 mm to brak uciążliwych objawów, a 100 mm to maksymalnie uciążliwe objawy), oceniana w dzienniczku przez pacjenta, rano, przed podaniem leku w dniach: 0, 1, 3, 7, 21, 28, 35 i 42 po rozpoczęciu leczenia; ocena dotyczyła objawów doświadczanych w ciągu wcześniejszych 24 godzin; - ocena kontroli objawów choroby w ciągu ostatnich 24 godzin (możliwe kategorie: dobrze kontrolowane, częściowo kontrolowane, objawy niekontrolowane, nieznanne);	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 12 lat, z umiarkowanym do ciężkiego całorocznym ANN, którym przepisano produkt złożony azelastyna/flutykazon (jeden spray/jedno donosowe podanie dwa razy dziennie rano i wieczorem) zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego; - wymagane było również prawidłowe rozpoznanie potwierdzone standardową lokalną praktyką, np. testami skórnymi lub pomiarem stężenia swoistej immunoglobuliny E w surowicy;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</u>	Badanie obejmowało dwie wizyty: początkową i kontrolną, zaplanowane w odstępie około 28 dni		- ocena jakości snu w 5-punktowej skali (bardzo dobra, dobra, zadowalająca, zła, bardzo zła); - w dniach 0 i 28 wykonano endoskopię w celu oceny błony śluzowej nosa pacjentów. Obrzęk, wydzielina i zaczerwienienie oceniano w skali trzypunktowej dla obu nozdrzy; - profil bezpieczeństwa zgodnie z klasyfikacją Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.0.	- decyzja o włączeniu pacjenta do badania została podjęta niezależnie od i po decyzji o przepisaniu aerozolu do nosa azelastyna/flutykazon; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Stjarne i wsp. 2023 [30]	Badanie jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe (ośrodki w Szwecji), typu IVC^. <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Od listopada 2014 do lipca 2016. <u>Sponsor:</u> Mylan Inc., Canonsburg, PA, US (teraz Viartis). <u>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</u>	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa, N=161. <u>Schemat leczenia:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon, 1 podanie do każdej dziurki nosa, 2x dobę (całkowita dawka dobową 548 µg azelastyny i 200 µg flutykazonu); N=161. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Do 42 dni. Badanie obejmowało dwie wizyty: początkową i kontrolną. Informacje o pacjencie i przebiegu choroby wypełniał lekarz w elektronicznym formularzu raportu przypadku. Następnie pacjenci samodzielnie wypełniali dzienniczek.	Wszystkie analizy oparto na populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich pacjentów leczonych azelastyną/flutykazonem i u których lekarz potwierdził ważność danych. 1 (0,6%) pacjent przerwał stosowanie leku z powodu działań niepożądanych.	- zmiana nasilenia objawów choroby w skali VAS (gdzie 0 mm to brak uciążliwych objawów, a 100 mm to maksymalnie uciążliwe objawy), oceniana w dzienniczku przez pacjenta, rano, przed podaniem leku w dniach: 0, 1, 3, 7, 21, 28, 35 i 42 po rozpoczęciu leczenia; ocena dotyczyła objawów doświadczanych w ciągu wcześniejszych 24 godzin; - ocena kontroli objawów choroby w ciągu ostatnich 24 godzin (możliwe kategorie: dobrze kontrolowane, częściowo kontrolowane, objawy niekontrolowane, nieznanne); - ocena jakości snu w 5-punktowej skali (bardzo dobra, dobra, zadowalająca, zła, bardzo zła), w trakcie 7 poprzednich nocy; - profil bezpieczeństwa zgodnie z klasyfikacją Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.0; wszystkie podejrzewane działania niepożądane leku (ADR) i szczególne sytuacje (określane, jako cięża, karmienie piersią, działania niepożądane związane z narażeniem zawodowym, brak skuteczności lub przedawkowanie, nadużywanie, stosowanie niezgodne z przeznaczeniem, niewłaściwe użycie lub błąd w leczeniu) zostały	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥12 lat, z umiarkowanym do ciężkiego całorocznym ANN (tj. objawy > 4 dni w tygodniu, przez > 4 kolejne tygodnie), którym przepisano produkt złożony azelastyna/flutykazon (jeden spray/jedno donosowe podanie dwa razy dziennie rano i wieczorem) zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego; - wymagane było również prawidłowe rozpoznanie potwierdzone standardową lokalną praktyką, np. testami skórnymi lub pomiarem stężenia swoistej immunoglobuliny E w surowicy; - decyzja o włączeniu pacjenta do badania została podjęta przez lekarza niezależnie od i po decyzji o przepisaniu sprayu do nosa azelastyna/flutykazon. Leczenie przez co najmniej 6 tygodni uznano za konieczne; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
				udokumentowane przez lekarza w elektronicznej karcie pacjenta.	
Badanie o akronimie MASK [27]–[29]	Badanie obserwacyjne, prospektywne, przekrojowe, wielośrodkowe (17-22 krajów europejskich, w tym Polska), typu IVC^. <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> 2016-2018. <u>Sponsor:</u> MASK, SPAL (fundusze strukturalne i rozwojowe UE), nieograniczona dotacja edukacyjna od Mylan. <u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.	Pacjenci z ANN: - N=9037 w referencji [27]; - N= 10 860 w referencji [29] - N=1361 w referencji [28]. <u>Schemat leczenia:</u> Dowolne leki, w tym produkt złożony azelastyna/flutykazon lub monoterapia furoinianem flutykazonu lub mometazonem, lub doustnym lekiem antyhistaminowym, lub ich kombinacjami. Monoterapia została zdefiniowana jako dni, w których odnotowano tylko jeden pojedynczy lek na nieżyt nosa. Produkt złożony azelastyna/flutykazon został uznany za monoterapię. Leczenie skojarzone zostało zdefiniowane jako dni z dwoma lub więcej lekami na nieżyt nosa. Leki na astmę nie były brane pod uwagę w leczeniu skojarzonym. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> W referencji [27] łącznie 211 003 dni odnotowano pomiędzy 2016 a 2018 rokiem. Duplikaty lub mnożenia dla tego samego dnia znaleziono w 4397 dniach. 49 566 dni odnotowano u 6939 użytkowników w sezonie pylenia. Było 23 377 (54,4%)	Nie dotyczy, analizowano jedynie dostępne dane.	- ocena nasilenia objawów choroby w skali VAS; Globalny VAS był uważany za zmienną ciągłą lub kategoryjną — przy użyciu trzech punktów odcięcia: VAS < 20/100 (dni kontrolowane), VAS 20–49 (dni z umiarkowaną kontrolą), VAS ≥ 50 (dni ze słabą kontrolą ANN); - ocena wpływu objawów choroby na codzienne aktywności; - ocena rodzaju stosowanych leków w czasie i poza sezonem pylenia; - liczba dni, w trakcie, których stosowano terapię; - ocena stopnia przestrzegania zaleceń (ang. adherence); - dane dotyczące objawów i przyjmowanych leków, dostarczane codziennie przez pacjentów, pozwalają na obliczenie łącznej punktacji objawów i przyjmowanych leków (ang. combined symptom-medication Score; CSMS)	<u>Kryteria włączenia:</u> - wszyscy użytkownicy aplikacji mobilnej Allergy Diary–MASK-air, dostępnej bezpłatnie w Google Play i Apple App Store. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		dni bez leczenia i 19 568 (45,6%) dni z docelowym INCS lub OAH. 20 720 dni odnotowano u 2098 użytkowników poza sezonem pylenia. Było 13 130 (69,5%) dni bez leczenia i 5756 (30,5%) dni z leczeniem [27]. W referencji [29] przeanalizowano 269 837 dni od 10 860 użytkowników, z czego łącznie 142 272 dni (52,7%) poświęcono stosowaniu co najmniej jednego leku. W referencji [28] oceniono łącznie 8212 pełnych tygodni podanych przez 1361 użytkowników aplikacji MASK-air zgłaszających co najmniej 1 dzień stosowania leków na nieżyt nosa. Obejmowało to 1216 użytkowników zgłaszających co najmniej 1 dzień stosowania OAH (7405 tygodni), 630 użytkowników zgłaszających co najmniej 1 dzień stosowania INCS (4090 tygodni) i 316 użytkowników zgłaszających co najmniej 1 dzień stosowania azelastyny/flutykazonu (2334 tygodnie)			

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. ANN – alergiczny nieżyt nosa (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Flutixon NasaI® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3] (populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa).

Parametr/ cecha		Produkt złożony olopatadyna/mometazon (665 µg+25 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę, N=36	Produkt złożony olopatadyna/mometazon (665 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 1x dobę, N=36	Produkt złożony azelastyna/flutykazon (137 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę, N=36	Olopatadyna (665 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę, N=36	Placebo, N=36
Wiek, średnia (SD) [lata]		38,3 (10,8)	44,9 (11,8)	41,1 (10,0)	41,6 (11,4)	42,1 (12,5)
Płeć, n (%)	Męska	22 (61,1%)	18 (50,0%)	19 (52,8%)	16 (44,4%)	16 (44,4%)
	Żeńska	14 (38,9%)	18 (50,0%)	17 (47,2%)	20 (55,6%)	20 (55,6%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		82,0 (19,6)	81,7 (14,2)	83,3 (17,8)	76,2 (72,2)	76,0 (16,5)
Rasa, n (%)	Biała	20 (55,6%)	14 (38,9%)	20 (55,6%)	17 (47,2%)	18 (50,0%)
	Czarna	9 (25,0%)	13 (36,1%)	13 (36,1%)	12 (33,3%)	11 (30,6%)
	Azjatycka	5 (13,9%)	8 (22,2%)	2 (5,6%)	6 (16,7%)	7 (19,4%)
	Inna	2 (5,6%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	0 (0%)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Nie-hispańskie lub latynoskie	32 (88,9%)	31 (86,1%)	30 (83,3%)	33 (91,7%)	35 (97,2%)
	Hiszpańskie lub latynoskie	4 (11,1%)	5 (13,9%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)	1 (2,8%)
iTNSS, średnia (SD) [punkty]		8,1 (2,3)	8,2 (2,1)	8,7 (2,5)	8,3 (2,1)	7,6 (2,2)
iTOSS, średnia (SD) [punkty]		4,3 (1,9)	4,5 (2,3)	4,8 (2,1)	4,2 (1,9)	4,3 (1,8)

iTNSS – natychmiastowy, całkowity wynik nasilenia objawów nosowych (ang. *Instantaneous Total Nasal Symptom Score*); iTOSS – natychmiastowy, całkowity wynik nasilenia objawów ocznych (ang. *Instantaneous Total Ocular Symptom Score*).

Tabela 71. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Fifer i wsp. 2023 [4].

Cecha		Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=326	Produkt złożony olopatadyna/mometazon, N=98	Wszyscy pacjenci, N=426
Płeć, n (%)	Męska	77 (23,5%)	54 (55,1%)	131 (30,8%)
	Żeńska	249 (75,9%)	44 (44,9%)	293 (68,8%)
	Niebinarna	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,2%)
	Samodzielnie określona	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Brak odpowiedzi	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,2%)
Wiek, n (%)	<18 lat	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	18-30 lat	114 (34,8%)	25 (25,5%)	139 (32,6%)
	31-40 lat	93 (28,4%)	51 (52,0%)	144 (33,8%)
	41-50 lat	56 (17,1%)	12 (12,2%)	68 (16,0%)
	51-60 lat	30 (9,1%)	4 (4,1%)	34 (8,0%)
	61-70 lat	23 (7,0%)	6 (6,1%)	29 (6,8%)
	71-80 lat	12 (3,7%)	0 (0%)	12 (2,8%)

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Stan, n (%)	≥81 lat	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Brak odpowiedzi	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Stan, n (%)	Australijskie Terytorium Stołeczne	9 (2,7%)	5 (5,1%)	14 (3,3%)
	Nowa Południowa Walia	118 (36,0%)	42 (42,9%)	160 (37,6%)
	Terytorium Północne	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (0,2%)
	Queensland	66 (20,1%)	16 (16,3%)	82 (19,2%)
	Południowa Australia	21 (6,4%)	5 (5,1%)	26 (6,1%)
	Tasmania	4 (1,2%)	1 (1,0%)	5 (1,2%)
	Viktoria	89 (27,1%)	18 (18,4%)	107 (25,1%)
	Zachodnia Australia	21 (6,4%)	10 (10,2%)	31 (7,3%)
Obszar zamieszkania, n (%)	Metropolia/miasto	253 (77,1%)	88 (89,8%)	341 (80,0%)
	Regionalny	66 (20,1%)	8 (8,2%)	74 (17,4%)
	Wiejski	9 (2,7%)	2 (2,0%)	11 (2,6%)
Informacje dotyczące dotychczasowego leczenia				
Liczba wcześniejszych terapii w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	<1	79 (24,1%)	50 (51,0%)	129 (30,3%)
	≥1	249 (75,9%)	48 (49,0%)	297 (69,7%)
Typ alergicznego nieżytu nosa, n (%)	Tylko sezonowy	126 (38,4%)	36 (36,7%)	162 (38,0%)
	Tylko całoroczny	118 (36,0%)	23 (23,5%)	141 (33,1%)
	Jednocześnie sezonowy i całoroczny	79 (24,1%)	38 (38,8%)	117 (27,5%)
	Nieznany/brak pewności co do typu	5 (1,5%)	1 (1,0%)	6 (1,4%)
Czas trwania aktualnie stosowanej terapii, n (%)	<1 rok	164 (50,0%)	58 (59,2%)	222 (52,1%)
	≥ 1 roku i ≤2 lat	103 (31,4%)	24 (24,5%)	127 (29,8%)
	> 2 lat i ≤3 lat	34 (10,4%)	6 (6,1%)	40 (9,4%)
	> 3 lat i ≤4 lat	8 (2,4%)	2 (2,0%)	10 (2,3%)
	> 4 lat i ≤5 lat	8 (2,4%)	2 (2,0%)	10 (2,3%)
	> 5 lat	8 (2,4%)	5 (5,1%)	13 (3,1%)
	Nieznany/brak pewności	3 (0,9%)	1 (1,0%)	4 (0,2%)
Osoba, które zarekomendowała stosowaną terapię, n (%)	Lekarz	288 (87,8%)	61 (62,2%)	349 (81,9%)
	Farmaceuta	27 (8,2%)	29 (29,6%)	56 (13,1%)
	Pacjent samodzielnie	7 (2,1%)	6 (6,1%)	13 (3,1%)
	Inna	6 (1,8%)	2 (2,0%)	8 (1,9%)

Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sousa-Pinto 2025 [5].

Cecha	Wszyscy pacjenci
Liczba dni objętych analizą, n	28 177
Liczba uczestników (średnia liczba dni w aplikacji w przeliczeniu na uczestnika)	1691 (16,7)
Kobiety, n (%)	967 (57,2%)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	42,2 (17-86)

Flutixon NasaI® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pacjenci ze współistniejącą astmą, n (%)	575 (34,0%)
Nasilenie choroby wg ARIA, n (%):	
0	945 (55,9%)
1	133 (7,9%)
2	141 (8,3%)
3	144 (8,5%)
4	146 (8,6%)
CSMS, mediana (p25-P75)	16,7 (8,7-27,5)
Stosowanie leków, liczba dni (%):	
- w monoterapii	16 768 (59,5%)
- w terapii skojarzonej	11 409 (40,5%)
Stosowanie jednocześnie leków przeciwastmatycznych, n (%)	447 (26,4%)
Stosowane klasy leków na ANN, liczba dni (%)	
- INAH	380 (1,4%)
- INCS	12 961 (46,0%)
- INAH+INCS	6188 (22,0%)
- OAH	17 927 (63,6%)

OAH – doustne leki antyhistaminowe; INCS – donosowe kortykosteroidy; INAH – donosowe leki antyhistaminowe.

Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sousa-Pinto 2025 [5] w podziale na subpopulacje, w zależności od stosowanej terapii na ANN.

	Wiek, średnia (SD)	Kobiety, n (%)	Pacjenci z astmą, n (%)	Jednoczesne zapalenie spojówek, n (%)	Jednoczesne stosowanie leków na astmę, n (%)
INAH	38,8 (13,4)	33 (56,9%)	17 (20,3%)	30 (51,7%)	9 (15,5%)
INCS	44,5 (17,3)	443 (57,6%)	272 (35,4%)	318 (41,4%)	221 (28,7%)
INAH+INCS	42,0 (15,9)	219 (54,5%)	152 (37,8%)	158 (39,3%)	134 (33,3%)
OAH	40,6 (15,0)	728 (58,2%)	423 (33,8%)	589 (47,1%)	323 (25,8%)

OAH – doustne leki antyhistaminowe; INCS – donosowe kortykosteroidy; INAH – donosowe leki antyhistaminowe.

Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Price i wsp./van Weissnbruch i wsp. /Klimek i wsp. 2020 [20]-[22] – pacjenci uwzględnieni w analizie danych, na podstawie danych z referencji [21] i subpopulacja pacjentów ze współistniejącą astmą na podstawie danych z referencji [20].

Parametr/ cecha		Produkt złożony azelastyna/flutykazon – wszyscy pacjenci, N=1103	Subpopulacja pacjentów ze współistniejącą astmą, N=267
Płeć (%)	Męska	474 (43,0%)	119 (44,6%)
	Żeńska	624 (56,6%)	146 (54,7%)
	Nie podano	5 (0,5%)	2 (0,8%)
Wiek, n (%)	12-17 lat	82 (7,4%)	15 (5,6%)

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	18-65 lat	937 (85,0%)	226 (84,6%)
	>65 lat	84 (7,6%)	26 (9,7%)
Kraj, n (%)	Niemcy	450 (40,8%)	-
	Czechy	276 (25,0%)	-
	Węgry	145 (13,1%)	-
	Holandia	125 (11,3%)	-
	Austria	102 (9,2%)	-
	Irlandia	5 (0,5%)	-
	Codzienne czynności/wypoczynek/sport	832 (75,4%)	-
Zaburzenia/upośledzenia, n (%)	Zaburzenia snu	696 (63,1%)	-
	Kłopotliwe objawy	594 (53,9%)	-
	Szkoła/praca	593 (53,8%)	-
	Zatkany nos	535 (48,5%)	-
Dominujące objawy ANN, n (%)	Katar	359 (32,5%)	-
	Kichanie	91 (8,3%)	-
	Swędzenie nosa	69 (6,3%)	-
	Objawy oczne	39 (3,5%)	-
	Nie podano	10 (0,9%)	-
	Tylko całoroczny	120 (10,9%)	18 (6,7%)
	Sezonowy i całoroczny	444 (40,3%)	159 (59,6%)
Typ ANN, n (%)	Tylko sezonowy	435 (39,4%)	81 (30,3%)
	Nie podano	104 (9,4%)	9 (3,4%)
	Pyłki roślin letnich	656 (59,5%)	-
	Pyłki roślin wiosennych	650 (58,9%)	-
Typy alergenów, n (%)	Kurz domowy	446 (40,4%)	-
	Pyłki jesienne	278 (25,2%)	-
	Zwierzęta	216 (19,6%)	-
	Pleśń	137 (12,4%)	-
	Inne	46 (4,2%)	-
	Nieznane	95 (8,6%)	-
	Astma	276 (24,2%)	267 (100%)
	Atopowe zapalenie skóry/egzema	127 (11,5%)	37 (13,9%)
Schorzenia współistniejące z alergią, n (%)	Alergia pokarmowa	109 (9,9%)	28 (10,5%)
	Poważne reakcje alergiczne	30 (2,7%)	12 (4,5%)
	Brak	593 (53,8%)	0 (0%)
	Nie podano	89 (8,1%)	0 (0%)
	Przewlekłe zapalenie zatok bez polipów nosa	190 (17,2%)	-

Flutixon Nasa[®] (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa	59 (5,3%)	-
	Niealergiczny nieżyt nosa	57 (5,2%)	-
	Brak	727 (65,9%)	-
	Nie podano	78 (7,1%)	-
Wcześniejsze terapie ANN od ostatniego roku, n (%)	Doustne leki antyhistaminowe H1 niesedatywne	506 (45,9%)	-
	INCS	471 (42,7%)	-
	Donosowe leki obkurczające błonę śluzową nosa	191 (17,3%)	-
	INAH1	177 (16,0%)	-
	Doustne leki antyhistaminowe H1 pierwszej generacji	162 (14,7%)	-
	Leki antyhistaminowe H1 podawane do oka	133 (12,1%)	-
	Sterydy doustne lub w postaci do nebulizacji	99 (9,0%)	-
	Donosowy stabilizator komórek tucznych	62 (5,6%)	-
	Dowolny inny lek	54 (4,9%)	-
	Doustny antagonist leukotrienów	50 (4,5%)	-
	Stabilizator komórek tucznych podawany do oka	42 (3,8%)	-
	Doustny środek obkurczający błonę śluzową nosa	26 (2,4%)	-
	Nieznany	24 (2,2%)	-
	Nie podano	164 (14,9%)	-
Subpopulacja, n (%)	1 (monoklonalna odpowiedź IgE; brak historii rodzinnej)	115 (10,4%)	-
	2 (poliklonalna odpowiedź IgE; z historią rodzinną)	89 (8,1%)	-
	3 (niealergiczna poliklonalna odpowiedź IgE; brak historii rodzinnej)	53 (4,8%)	-
	4 (fenotypy pośrednie)	667 (60,5%)	-

Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do obu badań Derendorf i wsp. 2012 [7].

Parametr/ cecha		Badanie 1, N=30	Badanie 2, N=30
Płeć	Męska/żeńska, n:n	18:12	18:12
	Męska/żeńska, %:%	60:40	60:40
Wiek	Średnia (SD) [lata]	30,2 (8,0)	31,0 (6,8)
	Mediana [zakres] (lata)	28,5 (18-45)	31,5 (19-44)
Rasa kaukaska:czarna:Indianie: mieszana		27:2:1:0	28:0:0:2
Masa ciała	Średnia (SD) [kg]	73,3 (11,4)	77,1 (12,6)
	Mediana [zakres] (kg)	72,9 (53,9-104,2)	76,9 (56,1-107,3)
Wskaźnik masy ciała (BMI)	Średnia (SD) [kg/m ²]	24,1 (2,8)	24,2 (2,6)
	Mediana [zakres] (kg/m ²)	24,3 (19,2-29,9)	23,9 (19,2-29,1)

Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa uczestników włączonych do badania 1, opisanego w referencji Qi i wsp. 2023 [6].

Parametr/ cecha	Badanie 1 dla azelastyny, wszyscy uczestnicy N=30	Badanie 1 dla azelastyny, mężczyźni N=17	Badanie 1 dla azelastyny, kobiety N=13
Wiek, średnia [lata]	32,9 (6,6)	32,2 (6,0)	33,7 (7,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	62,3 (8,2)	66,5 (7,2)	56,7 (5,7)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	163,2 (7,6)	168,4 (4,9)	156,4 (4,5)
Wskaźnik masy ciała (BMI), średnia (SD) [kg/m ²]	23,3 (2,1)	23,4 (2,2)	23,2 (2,1)

Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa uczestników włączonych do badania 2, opisanego w referencji Qi i wsp. 2023 [6].

Parametr/ cecha	Badanie 1 dla flutykazonu propionianu, wszyscy uczestnicy N=30	Badanie 1 dla flutykazonu propionianu , mężczyźni N=18	Badanie 1 dla flutykazonu propionianu , kobiety N=12
Wiek, średnia [lata]	31,3 (5,3)	30,8 (5,4)	32,1 (5,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	63,6 (9,8)	68,4 (8,9)	56,5 (6,3)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	166,6 (8,4)	171,4 (5,8)	159,3 (6,2)
Wskaźnik masy ciała (BMI), średnia (SD) [kg/m ²]	22,8 (2,4)	23,2 (2,3)	22,3 (2,5)

Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/ Agache i wsp. 2018 [34]/ Stjarne i wsp. 2019 [35]/Dollner i wsp. 2017 [36]/ Haahr i wsp. 2019 [37].

Parametr/ cecha		Produkt złożony azelastyna/flutykazon – wszyscy pacjenci, N=2988 [32]	Subpopulacja z Wielkiej Brytanii, N=193 [33]	Subpopulacja z Rumunii, N= 253 [34]	Subpopulacja ze Szwecji, N= 431 [35]	Subpopulacja z Norwegii, N= 160 [36]	Subpopulacja z Danii, N= 170 [37]
Płeć (%)	Żeńska	1655 (55,4%)	107 (55,4%)	138 (54,6%)	232 (53,8%)	87 (54,4%)	96 (56,5%)
Wiek, n (%)	<12 lat	3 (0,1%)	-	-	-	-	-
	12-17 lat	194 (6,5%)	22 (11,4%)	13 (5,1%)	18 (4,2%)	21 (13,1%)	7 (4,1%)
	18-65 lat	2548 (85,3%)	155 (80,3%)	230 (90,9%)	377 (87,5%)	135 (84,4%)	135 (79,4%)
	>65 lat	243 (8,2%)	16 (8,3%)	10 (4,0%)	36 (8,4%)	4 (2,5%)	28 (16,5%)
Czas trwania ANN, średnia (SD) [lata]		12,1 (11,0)	8,5 (9,4)	21,6 (11,5)	18,6 (14,1)	14,3 (13,4)	11,3 (10,8)
Typ ANN, n (%)	Sezonowy	1199 (40,1%)	20 (10,4%)	55 (21,7%)	106 (24,6%)	49 (30,6%)	59 (34,7%)
	Sezonowy+całoroczny	1085 (36,3%)	68 (35,2%)	104 (41,1%)	60 (13,9%)	42 (26,3%)	49 (28,8%)
	Całoroczny	352 (11,8%)	36 (18,6%)	50 (19,8%)	220 (51,0%)	16 (10,0%)	11 (6,5%)
	Nieznany	352 (11,8%)	69 (35,8%)	44 (17,4%)	45 (10,4%)	53 (33,1%)	51 (30,0%)
Zaburzenia/upośledzenia, n (%)	Kłopotliwe objawy	2140 (71,6%)	151 (78,2%)	215 (85,0%)	301 (69,8%)	111 (69,4%)	80 (47,1%)
	Codzienne czynności/wypoczynek/sport	1905 (63,8%)	109 (56,5%)	187 (73,9%)	211 (49,0%)	77 (48,1%)	68 (47,1%)
	Zaburzenia snu	1455 (48,4%)	125 (64,8%)	113 (44,7%)	221 (51,3%)	72 (45,0%)	60 (35,3%)
	Szkoła/praca	1354 (45,3%)	93 (48,2%)	139 (54,9%)	151 (35,0%)	38 (23,8%)	24 (14,1%)
Dominujące objawy ANN, n (%)	Zatkany nos	1570 (52,5%)	105 (54,4%)	151 (59,7%)	272 (63,1%)	124 (77,5%)	83 (48,8%)
	Katar	737 (24,7%)	26 (13,5%)	56 (22,1%)	61 (14,2%)	15 (9,4%)	43 (25,3%)
	Kichanie	354 (11,9%)	20 (10,4%)	27 (10,8%)	30 (7,0%)	13 (1,9%)	14 (8,2%)
	Swędzenie nosa	261 (8,7%)	10 (5,2%)	19 (8,5%)	57 (13,2%)	3 (1,9%)	28 (16,5%)
	Nieznane	66 (2,2%)	32 (16,6%)	-	11 (2,6%)	5 (3,1%)	2 (1,2%)
Jednocześnie występujące objawy oczne, n (%)		1610 (53,9%)	132 (68,4%)	152 (60,1%)	204 (47,3%)	60 (37,5%)	86 (50,6%)
Wcześniejsze terapie ANN od ostatniego roku, n (%)	Doustne leki antyhistaminowe	2000 (66,9%)	-	217 (85,8%)	294 (68,2%)	96 (60,0%)	71 (41,8%)
	INCS	1524 (51,0%)	-	177 (70,0%)	318 (73,8%)	119 (74,4%)	73 (42,9%)
	INAH	866 (29,0%)	-	30 (11,9%)	-	16 (10,0%)	27 (15,9%)
	Donosowe leki obkurczające błonę śluzową nosa	558 (18,7%)	-	152 (60,1%)	-	38 (23,8%)	35 (20,6%)
	Leki antyhistaminowe podawane do oka	528 (17,7%)	-	25 (9,9%)	-	24 (15,0%)	29 (17,1%)
	Sterydy ogólnoustrojowe	349 (11,7%)	-	22 (8,7%)	-	9 (5,6%)	10 (5,9%)
	Dowolny inny lek	229 (7,7%)	-	2 (0,8%)	-	11 (6,9%)	6 (3,5%)
	Doustny antagonist leukotrienów	193 (6,5%)	-	27 (10,7%)	-	2 (1,3%)	2 (1,2%)

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Doustne leki obkurczające błonę śluzową nosa	164 (5,5%)	-	48 (19,0%)	-	6 (3,8%)	2 (1,2%)
	Brak stosowania innych leków	158 (5,3%)	-	5 (2,0%)	-	3 (1,9%)	24 (14,1%)
	Stabilizator komórek tucznych podawany do oka	115 (3,9%)	-	9 (3,6%)	-	2 (1,3%)	2 (1,2%)
	Donosowy stabilizator komórek tucznych	86 (2,9%)	-	5 (2,0%)	-	5 (3,1%)	1 (0,6%)
	Nieznany	86 (2,9%)	-	1 (0,4%)	-	1 (0,6%)	5 (2,9%)
Liczba terapii na ANN stosowanych w ciągu aktualnego roku kalendarzowego, n (%)	1	959 (32,2%)	-	38 (15,0%)	-	Liczba jednocześnie stosowanych terapii: 56 (35,0%)	99 (58,2%)
	2	923 (30,9%)	-	79 (31,2%)	-	54 (33,7%)	37 (21,8%)
	3	646 (21,6%)	-	69 (27,3%)	-	38 (23,7%)	26 (15,3%)
	4	277 (9,3%)	-	37 (14,6%)	-	8 (5,0%)	5 (2,9%)
	5	123 (4,1%)	-	18 (7,1%)	-	2 (1,3%)	2 (1,2%)
	6	39 (1,3%)	-	7 (2,8%)	-	2 (1,3%)	1 (0,6%)
	7	13 (0,4%)	-	4 (1,6%)	-	-	-
	8	7 (0,2%)	-	-	-	-	-
	9	1 (0,0%)	-	1 (0,4%)	-	-	-
Immunoterapia w poprzednim roku lub stosowana aktualnie, n (%)		710 (23,8%)	-	30 (11,9%)	-	16 (10,0%)	9 (5,3%)

Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Klimek i wsp. 2017 [23].

Parametr/ cecha		Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=47
Wiek, średnia (SD) [lata]		31 (7,8), zakres: 18-67 lat
Płeć, n	Żeńska	25
	Męska	22
Nasilenie objawów ANN zgodnie z klasyfikacją ARIA, n	Łagodne	6
	Umiarkowane	27
	Ciężkie	14
Uciążliwość objawów nosowych w skali VAS, średnia (SD)		84,3 (10,9)

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Canonica i wsp. 2021 [31].

Parametr/ cecha		Produkt złożony azelastyna/flutykazon – wszyscy pacjenci, N=1004	Subpopulacja pacjentów z Austrii, N=100	Subpopulacja pacjentów z Finlandii, N=100	Subpopulacja pacjentów z Niemiec, N=202	Subpopulacja pacjentów z Irlandii, N=101	Subpopulacja pacjentów z Włoch, N=201	Subpopulacja pacjentów z Norwegii, N=100	Subpopulacja pacjentów z Wielkiej Brytanii, N=200
Wiek w momencie diagnozy, n		927	86	92	190	89	191	94	185
Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]		24,3 (13,9)	23,9 (13,6)	21,1 (13,5)	27,9 (14,5)	23,4 (13,9)	24,5 (12,3)	24,0 (11,1)	22,8 (15,8)
Typ ANN, n (%)	Sezonowy	661 (66%)	77 (77%)	61 (61%)	149 (74%)	65 (64%)	127 (63%)	60 (60%)	122 (61%)
	Mieszany	299 (30%)	15 (15%)	34 (34%)	44 (22%)	33 (33%)	67 (33%)	36 (36%)	70 (35%)
	Całoroczny	44 (4%)	8 (8%)	5 (5%)	9 (4%)	3 (3%)	7 (3%)	4 (4%)	8 (4%)
Czynnik wyzwalający ANN, n (%)	Pyłki traw	703 (70%)	64 (64%)	61 (61%)	123 (61%)	77 (76%)	164 (82%)	61 (61%)	153 (77%)
	Pyłek brzozy	528 (53%)	61 (61%)	79 (79%)	140 (69%)	25 (25%)	73 (36%)	58 (58%)	92 (46%)
	Inne pyłki drzew	373 (37%)	36 (36%)	42 (42%)	70 (35%)	34 (34%)	86 (43%)	31 (31%)	74 (37%)
	Inne pyłki	291 (29%)	31 (31%)	38 (38%)	63 (31%)	32 (32%)	60 (30%)	24 (24%)	43 (22%)
	Kurz domowy	460 (46%)	35 (35%)	21 (21%)	78 (39%)	53 (52%)	121 (60%)	52 (52%)	100 (50%)
	Pleśń	288 (29%)	16 (16%)	34 (34%)	49 (24%)	31 (31%)	65 (32%)	31 (31%)	62 (31%)
	Zwierzęta	268 (27%)	24 (24%)	29 (29%)	41 (20%)	30 (30%)	48 (24%)	41 (41%)	55 (28%)
	Bylica pospolita	-	-	-	-	-	-	19 (19%)	-
	Inny	28 (3%)	5 (5%)	4 (4%)	4 (2%)	2 (2%)	3 (1%)	7 (7%)	3 (2%)
	Nieznany	15 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	5 (3%)
	Zatkany nos	642 (64%)	52 (52%)	81 (81%)	124 (61%)	61 (60%)	147 (73%)	69 (69%)	108 (54%)
	Swędzący nos	601 (60%)	61 (61%)	64 (64%)	124 (61%)	52 (51%)	125 (62%)	56 (56%)	119 (60%)
	Katar	668 (67%)	62 (62%)	75 (75%)	132 (65%)	57 (56%)	147 (73%)	55 (55%)	140 (70%)
Objawy ANN, n (%)	Kichanie	709 (71%)	71 (71%)	74 (74%)	136 (67%)	65 (64%)	156 (78%)	58 (58%)	149 (75%)
	Swędzenie oczu	644 (64%)	53 (53%)	66 (66%)	131 (65%)	61 (60%)	126 (63%)	69 (69%)	138 (69%)
	Zaczerwienienie oczu	507 (51%)	51 (51%)	48 (48%)	108 (53%)	41 (41%)	116 (58%)	55 (55%)	88 (44%)
	Łzawienie oczu	499 (50%)	50 (50%)	53 (53%)	112 (55%)	48 (48%)	96 (48%)	36 (36%)	104 (52%)
	Swędzenie ust	205 (20%)	24 (24%)	19 (19%)	39 (19%)	14 (14%)	33 (16%)	22 (22%)	54 (27%)
	Ucisk w zatokach	278 (28%)	20 (20%)	24 (24%)	49 (24%)	46 (46%)	43 (21%)	35 (35%)	61 (31%)
	Kaszel	326 (32%)	29 (29%)	36 (36%)	64 (32%)	37 (37%)	63 (31%)	36 (36%)	61 (31%)
	Ból gardła	292 (29%)	14 (14%)	31 (31%)	54 (27%)	34 (34%)	60 (30%)	34 (34%)	65 (33%)
	Ból głowy	312 (31%)	29 (29%)	31 (31%)	53 (26%)	39 (39%)	53 (26%)	45 (45%)	62 (31%)
	Świszczący oddech	239 (24%)	9 (9%)	34 (34%)	35 (17%)	25 (25%)	49 (24%)	38 (38%)	49 (25%)

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Inne	11 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	3 (3%)	1 (1%)
	Brak	2 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Tak	470 (47%)	38 (38%)	36 (36%)	79 (39%)	51 (51%)	101 (50%)	57 (57%)	108 (54%)
Diagnoza astmy, n (%)	Nie	513 (51%)	60 (60%)	63 (63%)	118 (58%)	46 (47%)	98 (49%)	40 (40%)	88 (44%)
	Nie wiem	21 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	5 (2%)	4 (4%)	2 (1%)	3 (3%)	4 (2%)
	Tak	297 (63%)	17 (45%)	22 (61%)	43 (54%)	33 (65%)	64 (63%)	34 (60%)	84 (78%)
Zmiana leczenia astmy podczas ostatniego wystąpienia ANN, n (%)*	Nie	160 (34%)	19 (50%)	13 (36%)	35 (44%)	18 (35%)	33 (33%)	19 (33%)	23 (21%)
	Nie wiem	13 (3%)	2 (5%)	1 (3%)	1 (1%)	0 (0%)	4 (4%)	4 (7%)	1 (1%)
	Brak zmiany	121 (26%)	17 (45%)	10 (28%)	19 (24%)	12 (24%)	28 (28%)	10 (18%)	25 (23%)
Zmiany w leczeniu astmy w przypadku braku stosowania leków na ANN, n (%)*	W tym lek odciążający	228 (49%)	15 (39%)	17 (47%)	34 (43%)	22 (43%)	52 (51%)	32 (56%)	56 (52%)
	W tym lek zapobiegający	143 (30%)	7 (18%)	15 (42%)	23 (29%)	11 (22%)	24 (24%)	27 (47%)	36 (33%)
	Steryd	93 (20%)	6 (16%)	5 (14%)	17 (22%)	12 (24%)	20 (20%)	13 (23%)	20 (19%)
	Przeciwciało monoklonalne	25 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (10%)	2 (4%)	6 (6%)	4 (7%)	5 (5%)
	Inne	4 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)

*dotyczy tylko pacjentów ze zdiagnozowaną astmą.

Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania De Jong i wsp. 2020 [24].

Parametr/ cecha		Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=1188
Wiek, n (%)	12-17 lat	113 (9,5%)
	18-64	830 (69,9%)
	≥65	245 (20,6%)
Wiek, średnia (SD) [lata]		46,8 (19,0)
Płeć żeńska, n (%)		694 (58,4%)
Status palenia tytoniu, n (%) N=1163	Nigdy niepalący	475 (40,8%)
	Aktualnie palący	150 (12,9%)
	Były palacz	530 (46,3%)
Wskaźnik masy ciała (BMI), n (%)	Niedowaga, <18,5	50 (4,8%)
	Prawidłowa masa ciała, 18,5-<25	328 (31,6%)
	Nadwaga, 25 - <30	353 (34,0%)

Flutixon NasaI® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Otyłość, ≥ 30	307 (29,6%)
	Wskaźnik masy ciała (BMI), średnia (SD) [kg/m^2]	27,6 (6,3)
	Wiek w momencie wystąpienia astmy, średnia (SD) [lata]	24,5 (18,4)
	Czas trwania astmy, średnia (SD) [lata]	22,6 (12,8)
	Liczba eozynofiliów we krwi, $\times 10^9/\text{l}$, średnia (SD)	0,3 (0,4)
Liczba eozynofiliów we krwi, n (%)	$< 0,25 \times 10^9/\text{l}$	433 (47,0%)
	$\geq 0,25 \times 10^9/\text{l}$	488 (53,0%)
	PEF: szczytowy przepływ wydechowy, % wartości należnej, średnia (SD), N=401	77,3 (19,7)
	FEV 1: wymuszony przepływ wydechowy w ciągu 1 s; % wartości należnej, średnia (SD), N=153	85,1 (22,6)
	FEV 1: wymuszony przepływ wydechowy w ciągu 1 s $\geq 80\%$ wartości należnej, n (%), N=153	97,0 (6,4)
	FEV 1/ FVC: wymuszona pojemność życiowa, średnia (SD)	0,8 (0,1)
	Ciężka astma, n (%)	156 (13,1%)
Dzienna dawka, μ /dzień, średnia (SD)	SABA	325,3 (387,8)
	Wziewne kortykosteroidy	303,9 (386,6)
Konsultacje związane z astmą, n (%)	0	331 (27,9%)
	1	521 (43,9%)
	≥ 2	336 (28,3%)

Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Marth i wsp. 2024 [26].

Parametr/ cecha		Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=214
Płeć (%)	Męska	107 (50,0%)
	Żeńska	107 (50,0%)
Wiek, n (%)	12-17 lat	19 (8,9%)
	18-65 lat	178 (83,2%)
	>65 lat	17 (7,9%)
	Czas trwania ANN, średnia (SD) [lata]	9,8 (10,1)
Typ ANN, n (%)	Sezonowy+całoroczny	101 (47,2%)
	Całoroczny	113 (52,8%)
Liczba spełnionych kryteriów ARIA, n (%) [co najmniej jedno spełnione kryterium oznacza co najmniej umiarkowane nasilenie choroby]	0	0 (0%)
	1	75 (35,0%)
	2	87 (40,7%)
	3	35 (16,4%)
	4	17 (7,9%)
	Nasilenie choroby w skali VAS, średnia (SD) [mm]	53,5 (26,3)
	Pacjenci stosujący ≥ 2 terapie, n (%)	118 (55,1%)

Pacjenci stosujący immunoterapię aktualnie lub w przeszłości, n (%)	54 (25,7%)
--	------------

Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kaulsay i wsp. 2018 [25].

Parametr/ cecha		Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=53
Płeć (%)	Męska	26 (49,1%)
	Żeńska	27 (40,9%)
Wiek, n (%)	12-17 lat	12 (22,6%)
	18-65 lat	40 (75,5%)
	>65 lat	1 (1,9%)
Czas trwania ANN, średnia (SD) [lata]		13,3 (12,4)
Typ ANN, n (%)	Sezonowy+całoroczny	24 (45,3%)
	Całoroczny	29 (54,7%)
Liczba spełnionych kryteriów ARIA, n (%) [co najmniej jedno spełnione kryterium oznacza co najmniej umiarkowane nasilenie choroby]	1	2 (3,8%)
	2	3 (5,7%)
	3	12 (22,6%)
	4	36 (67,9%)
Nasilenie choroby w skali VAS, średnia (SD) [mm]		73,4 (20,3)
Pacjenci stosujący ≥2 terapie, n (%)		17 (32,1%)
Pacjenci stosujący immunoterapię aktualnie lub w przeszłości, n (%)		6 (11,3%)

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Stjarne i wsp. 2023 [30].

Parametr/ cecha		Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=161
Płeć (%)	Męska	77 (47,8%)
	Żeńska	84 (52,2%)
Wiek, n (%)	12-17 lat	6 (3,7%)
	18-65 lat	144 (89,4%)
	>65 lat	11 (6,8%)
Czas trwania ANN, średnia (SD) [lata]		16,0 (12,5)
Typ ANN, n (%)	Sezonowy+całoroczny	112 (69,6%)
	Całoroczny	49 (30,4%)
	1	66 (41,0%)
	2	53 (32,9%)

Flutixon NasaI® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Liczba spełnionych kryteriów ARIA, n (%) [co najmniej jedno spełnione kryterium oznacza co najmniej umiarkowane nasilenie choroby]	3	32 (19,9%)
	4	10 (6,2%)
Nasilenie choroby w skali VAS, średnia (SD) [mm]		61,4 (22,4)
Pacjenci stosujący ≥ 2 terapie z powodu ANN w ciągu ostatniego roku, n (%)		119 (73,9%)
Pacjenci stosujący immunoterapię aktualnie lub w przeszłości, n (%)		16 (9,9%)

Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie MASK [27]-[29], na podstawie danych z referencji [27].

Parametr/ cecha		Wszyscy pacjenci, N=9037
Płeć (%)	Męska	46,5%
	Żeńska	53,5%
Wiek, średnia (SD) [lata]		33,5 (15,5), zakres: 0-91 lat, 5% pacjentów nie podało informacji odnośnie wieku
Moment zbierania danych		6939 osób zaczęło korzystać z aplikacji w sezonie pylenia i 2098 osób, które zaczęły korzystać z niej poza sezonem

Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie MASK [27]-[29], na podstawie danych z referencji [28].

Parametr/ cecha	Wszyscy pacjenci	OAH	INCS	Produkt złożony azelastyna/flutykazon
Pełne tygodniowe raporty MASK-air				
Liczba tygodni obserwacji/liczba pacjentów	821 [1316]2	7405 [1216]	4090 [630]	2334 [316]
Płeć (%)				
Żeńska	4099 (49,9%)	3747 (50,6%)	2207 (54,0%)	1257 (53,9%)
Wiek, średnia (SD) [lata]	40,5 (13,8)	40,2 (13,5)	41,9 (14,0)	40,0 (13,6)
Nasilenie choroby – objawy nosowe w skali VAS, mediana [IQR]	11 (20)	11 (20)	12 (20)	12 (19)
Nasilenie choroby – objawy oczne w skali VAS, mediana [IQR]	4 (14)	4 (14)	5 (15)	3 (12)
CSMS (ang. combined symptom-medication Score) łączony wynik objawów i leków, mediana [IQR]	9,0 (14,4)	8,9 (15,0)	10,4 (14,3)	10,9 (14,2)
Pacjenci z astmą, n (%)	3290 (40,1%)	2925 (39,5%)	1767 (43,2%)	1120 (48,0%)
Zapalenie spojówek, n (%)	6183 (75,3%)	5701 (77,0%)	3242 (79,3%)	1684 (72,2%)
Tygodnie z 6-7 dniami raportowania w MASK-air				
Liczba tygodni obserwacji/liczba pacjentów	11 389 [1794]	10 193 [1572]	5623 [824]	3156 [420]
Płeć żeńska (%)	5669 (49,8%)	5163 (50,7%)	2978 (53,0%)	1703 (54,0%)

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wiek, średnia (SD) [lata]	40,3 (13,9)	40,0 (13,7)	41,3 (14,0)	39,3 (13,7)
Nasilenie choroby – objawy nosowe w skali VAS, mediana [IQR]	11 (21)	11 (21)	13 (21)	12 (20)
Nasilenie choroby – objawy oczne w skali VAS, mediana [IQR]	4 (15)	5 (15)	5 (16)	4 (13)
CSMS (ang. combined symptom-medication Score) łączony wynik objawów i leków, mediana [IQR]	9,3 (15,1)	9,2 (15,6)	10,7 (14,8)	11,1 (14,3)
Pacjenci z astmą, n (%)	4608 (40,5%)	4066 (39,9%)	2493 (44,3%)	1483 (47,0%)
Zapalenie spojówek, n (%)	8550 (75,1%)	7843 (76,9%)	4407 (78,4%)	2286 (72,4%)
Miesiące z maksymalnie 4 brakującymi dniami raportowania MASK-air				
Liczba miesięcy obserwacji/liczba pacjentów	1283 [484]	1161 [437]	657 [216]	383 [113]
Płeć żeńska (%)	612 (47,7%)	559 (48,1%)	349 (53,1%)	197 (51,4%)
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,1 (13,7)	40,6 (13,2)	42,9 (14,1)	41,7 (13,5)
Nasilenie choroby – objawy nosowe w skali VAS, mediana [IQR]	10 (18)	10 (19)	12 (19)	12 (20)
Nasilenie choroby – objawy oczne w skali VAS, mediana [IQR]	3 (12)	3 (12)	4 (14)	3 (12)
CSMS (ang. combined symptom-medication Score) łączony wynik objawów i leków, mediana [IQR]	8,1 (13,1)	7,9 (13,8)	9,8 (13,4)	11,1 (14,4)
Pacjenci z astmą, n (%)	511 (39,8%)	456 (39,3%)	281 (42,8%)	177 (46,2%)
Zapalenie spojówek, n (%)	981 (76,5%)	908 (78,2%)	533 (81,1%)	280 (73,1%)

17.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ JEDNORAMIENNYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

Tabela 87. Wyniki i wnioski z badań uzupełniających, jednoramiennych dotyczących stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Kluczowe wyniki badania					Wnioski
Price i wsp./van Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]					
Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe, przeprowadzone w 6 krajach europejskich: Austrii, Niemczech, Czechach, Węgrzech, Holandii i Irlandii. Celem była ocena efektywności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu pacjentów w wieku ≥12 lat, z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami alergicznego nieżytu nosa (N=1103), definiowanymi jako nasilenie objawów w skali VAS ≥50 mm. Produkt złożony azelastyna/flutykazon (Dymista®), podawano 1x do każdej dziurki nosa (137 µg azelastyny w postaci chlorowodoru i 50 µg flutykazonu w postaci propionianu na dawkę), 2x dobę przez 14 dni. Ogółem kryteria kwalifikacji spełniło 1154 pacjentów, ale 51 wykluczono, ponieważ badacz nie przesłał kompletnych danych od tych uczestników. Łącznie w analizie uwzględniono 1103 pacjentów. W badaniu oceniano zmiany w jakości snu i problemy z codzienną pracą, szkołą, życiem towarzyskim i aktywnością na świeżym powietrzu oceniano przy użyciu skali VAS dla całej badanej populacji i dla czterech podgrup na podstawie fenotypu odpowiedzi IgE. Wyniki skali VAS wahały się od 0 mm, co oznaczało brak nasilenia objawów/brak wpływu choroby na dany aspekt życia do 100 mm, czyli maksymalnego nasilenia objawów/maksymalnego negatywnego wpływu na oceniane aspekty życia. Łącznie 96,7% pacjentów miało umiarkowaną lub ciężką postać ANN (3,3% miało łagodną postać ANN) zgodnie z klasyfikacją ARIA. Większość pacjentów (83%) stosowała co najmniej jedno leczenie objawowe ANN w ciągu ostatniego roku, a 62% stosowało dwa lub więcej leków przeciwalergicznym w ciągu ostatniego roku. Łącznie 115 pacjentów zostało zaklasyfikowanych do fenotypu 1, 89 stanowiło fenotyp 2, 53 stanowiło fenotyp 3, a 667 pacjentów włączono do fenotypu 4. Karty pacjentów można było ocenić u 1098 pacjentów w dniu 0, 1012 pacjentów w ostatnim dniu (~dzień 14) podczas oceny jakości snu i 1013 pacjentów w ostatnim dniu (~dzień 14) podczas oceny innych domen. <u>Ocena skuteczności</u>					Produkt złożony azelastyna/flutykazon łagodzi objawy i poprawia jakość życia zgłaszaną przez pacjentów z ANN, co przekłada się na lepszą jakość snu i mniejsze upośledzenie aktywności w pracy, szkoły, życia towarzyskiego i aktywności na świeżym powietrzu po 14 dniach. Korzystny wpływ na jakość życia był spójny niezależnie od fenotypu choroby IgE-zależnej.
Tabela 88. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [20], [21].					
Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon				
	Wyjściowo (dzień 0.)	Po 1. Dniu terapii	Po 3. Dniach terapii	Po 7. Dniach terapii	Ostatniego dnia terapii (około 14. dnia)
Nasilenie objawów ANN w skali VAS^, średnia (SD) [mm]	73,2 W subpopulacji bez astmy: 72,8 (13,4) W subpopulacji z astmą: 74,1 (13,5)	57,2	46,3	36,1	27,3 (zmiana względem wartości wyjściowych o 46,2 mm w populacji ogólnej; - w subpopulacji bez astmy: - 46,2 (23,3) a w subpopulacji z astmą o -45,3 (25,2) mm)

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki badania						Wnioski
					(p<0,0001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, definiowaną, jako udokumentowany wynik w skali VAS <50 mm co najmniej jednokrotnie do końca badania*, n (%) [95% CI]	944 (86,6%) [84,5; 88,5] W tym w subpopulacji pacjentów: - bez astmy: 728 (88,1%) [85,9; 90,2] - z astmą: 216 (81,8%) [76,7; 86,0]					
Ocena wpływu ANN na zaburzenia snu w skali VAS^; średnia [mm]	55,2	-	-	29,8 (p<0,0001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	22,1 (zmiana względem wartości wyjściowych: -33,7 (SD=28,1) mm; - w subpopulacji bez astmy: -32,7 (28,6) a w subpopulacji z astmą o -34,6 (29,1) mm) (p<0,0001 dla porównania względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej)	
Ocena wpływu ANN na trudności w pracy/szkole w skali VAS^, średnia [mm]	57,6	-	-	30,4 (p<0,0001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	23,0 (zmiana względem wartości wyjściowych: -35,2 (SD=25,6) mm; - w subpopulacji bez astmy: -34,7 (26,3) a w subpopulacji z astmą o -34,3 (27,5) mm) (p<0,0001 dla porównania względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej)	
Ocena wpływu ANN na zaburzenia aktywności społecznej w skali VAS^, średnia [mm]	55,1	-	-	29,0 (p<0,0001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	22,4 (zmiana względem wartości wyjściowych: -33,3 (SD=25,8) mm; - w subpopulacji bez astmy: 32,7 (26,1) a w subpopulacji z astmą o -32,6 (29,2) mm) (p<0,0001 dla porównania względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej)	

Kluczowe wyniki badania						Wnioski
Ocena wpływu ANN na zaburzenia aktywności na świeżym powietrzu w skali VAS [^] , średnia [mm]	64,4	-	-	32,6 (p<0,0001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	25,0 (zmiana względem wartości wyjściowych: -40,0 (SD=27,2) mm; - w subpopulacji bez astmy: 39,2 (28,0) a w subpopulacji z astmą o -40,2 (30,9) mm) (p<0,0001 dla porównania względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej)	
Subpopulacja pacjentów ze współistniejącą astmą						
Nasilenie objawów astmy w skali VAS [^] , średnia (SD) [mm]	48,9 (29,3)				24,1 (21,9); zmiana względem wartości wyjściowych: -25,7 (26,0) mm	
*takich pacjentów uznawano za reagujących na leczenie i z opanowanymi objawami choroby; [^]wyższy wynik w skali VAS oznacza większy negatywny wpływ ANN na oceniane objawy/domenę związaną z codziennym życiem. W wyniku zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon: - ogólne średnie nasilenia objawów choroby w skali VAS uległo istotnemu statystycznie (p<0,00001) obniżeniu ze średnio 73,2 mm do 27,3 mm w ostatnim dniu terapii (co oznacza średnią poprawę ANN o ciężkim nasileniu do ANN o łagodnym nasileniu); podobną istotną statystycznie redukcją nasilenia objawów ANN raportowano zarówno w subpopulacji pacjentów ze współistniejącą astmą jak i bez współistniejącej astmy; - nie zaobserwowano istotnych różnic w zmianie nasilenia objawów ANN w skali VAS w żadnym punkcie czasowym między pacjentami z astmą i bez astmy; - 86,6% pacjentów uzyskiwało odpowiedź na leczenie, definiowaną, jako obniżenie nasilenia objawów ANN do <50 mm; podobny odsetek odpowiedzi obserwowano zarówno w subpopulacji pacjentów ze współistniejącą astmą jak i bez współistniejącej astmy; - odnotowano istotne statystycznie (p<0,0001) obniżenie negatywnego wpływu choroby na zaburzenia snu, trudności w pracy/szkole, aktywność społeczną oraz aktywność na świeżym powietrzu po 7 dniach i ostatniego dnia badania, względem wartości wyjściowych, podobne zależności odnotowano we wszystkich wyodrębnionych subpopulacjach ze względu na fenotyp choroby; - stwierdzono umiarkowane korelacje między zmianą ogólnych objawów ANN w porównaniu z wartościami wyjściowymi a jakością snu, aktywnością w pracy lub szkole, aktywnością społeczną i aktywnością na świeżym powietrzu (współczynnik korelacji Pearsona = 0,59–0,65; wszystkie p < 0,0001); - wykazano blisko dwukrotne obniżenie nasilenia objawów astmy w subpopulacji pacjentów ze współistniejącą astmą; zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie objawów ANN i objawów astmy były umiarkowanie skorelowane (współczynnik korelacji Pearsona, 0,47; p < 0,0001). Uczestnicy z astmą zgłosili stosowanie leków łagodzących objawy średnio 5,1 razy w tygodniu poprzedzającym leczenie. Samodzielnie zgłaszane dane dotyczące częstości stosowania leków łagodzących objawy astmy w okresie badania były dostępne dla 241 pacjentów (85,0%). Łącznie 139 pacjentów (57,6%) zgłosiło, że częstość stosowania leków łagodzących objawy astmy była znacznie zmniejszona lub zmniejszona podczas stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon. Ponadto 93 pacjentów (38,6%) zgłosiło brak zmian, a 9 pacjentów (3,7%) zgłosiło zwiększoną częstość stosowania leków łagodzących objawy astmy. Wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych na podstawie fenotypu ANN [22]						

Kluczowe wyniki badania	Wnioski														
W ramach badania przeprowadzono także analizy w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na fenotyp ANN: 1) fenotyp z monoklonalną odpowiedzią IgE (odpowiedź IgE ograniczona do jednego alergenów środowiskowych bez historii rodzinnej) – subpopulacja 1; 2) fenotyp z poliklonalną odpowiedzią IgE (poliklonalna odpowiedź IgE na >5 alergenów środowiskowych z historią rodzinną) – subpopulacja 2; 3) fenotyp z niealergiczną odpowiedzią IgE (pacjenci z testem IgE, ale bez zwiększonej całkowitej wartości IgE bez historii rodzinnej) – subpopulacja 3; 4) fenotyp pośredni (poliklonalna odpowiedź IgE na >5 alergenów środowiskowych bez historii rodzinnej lub odpowiedź IgE ograniczona do 2–5 alergenów) – subpopulacja 4. W subpopulacjach wyodrębnianych na podstawie fenotypu ANN wskaźniki odpowiedzi na leczenie wahały się od 79,3 do 89,6%. Do dnia 1 mediana (IQR) zmiany w VAS wynosiła 10 mm (25,3 mm); do dnia 3 mediana (IQR) zmiany wynosiła 22 mm (40,1 mm). Do ostatniego dnia mediana zmiany wynosiła 49 mm (62,3 mm). Od dnia 1 do ostatniego dnia badania średnie wyniki nasilenia objawów ANN w skali VAS zmniejszyły się we wszystkich subpopulacjach ($p < 0,0001$). Średnia redukcja wyniku VAS od wartości początkowej do ostatniego dnia terapii wahała się od 47,9 mm (subpopulacja 2) do 40,9 mm (subpopulacja 3). Ponadto wskaźniki redukcji nasilenia objawów ANN w skali VAS były porównywalne w różnych krajach, przedziałach wiekowych i płciach. Zmiany w zaburzeniach snu od dnia 0 do ostatniego dnia terapii wahały się od 33,3 mm (subpopulacja 2) do 39,6 mm (subpopulacja 3). Zmiany w zaburzeniach codziennych czynności w pracy lub szkole od dnia 0 do ostatniego dnia wahały się od 35,0 mm (subpopulacja 1) do 38,6 mm (subpopulacja 2). Poprawa zaburzeń codziennych czynności społecznych od dnia 0 do ostatniego dnia wahała się od 32,3 mm (subpopulacja 4) do 38,3 mm (subpopulacja 3). Wreszcie zaburzenia codziennych czynności na świeżym powietrzu od dnia 0 do ostatniego dnia poprawiły się w zakresie od 35,5 mm (subpopulacja 1) do 46,4 mm (subpopulacja 2). Umiarkowane, statystycznie istotne korelacje zaobserwowano między ogólną poprawą objawów a poprawą jakości snu i codziennych aktywności (współczynnik korelacji Pearsona = 0,40–0,46; $p < 0,0001$). Natomiast korelacje między różnymi aktywnościami były silniejsze (współczynnik korelacji Pearsona = 0,44–0,82; $p < 0,0001$). <u>Profil bezpieczeństwa</u> Tabela 89. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [20], [21]. <table> <tr> <th>Punkt końcowy</th><th>Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=1103</th></tr> <tr> <td>Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)</td><td>14 (1,3%) [łącznie 20 zdarzeń]</td></tr> <tr> <td colspan="2">Poszczególne działania niepożądane*</td></tr> <tr> <td>Krwawienie z nosa, n (%)</td><td>4 (0,4%)</td></tr> <tr> <td>Zaburzenia węchu i smaku, n (%)</td><td>3 (0,3%)</td></tr> <tr> <td>Ból głowy, n (%)</td><td>2 (0,2%)</td></tr> <tr> <td>Duszność, n (%)</td><td>2 (0,2%)</td></tr> </table> *określone, jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem Ogółem zgłoszono 20 niepożądanych reakcji na lek u 14 pacjentów (1,3%) w trakcie badania, w tym krwawienie z nosa (n=4; 0,4%), zaburzenia węchu i smaku (np. dysgeusia; n=3; 0,3%), ból głowy (n=2; 0,2%) i duszność (n=2; 0,2%). Inne zdarzenia zgłoszono u jednego pacjenta. Czas trwania zdarzeń niepożądanych wynosił od 2 do 14 dni, co doprowadziło do wyzdrowienia/ustąpienia objawów. Wszystkie zdarzenia oznaczono jako prawdopodobnie	Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=1103	Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	14 (1,3%) [łącznie 20 zdarzeń]	Poszczególne działania niepożądane*		Krwawienie z nosa, n (%)	4 (0,4%)	Zaburzenia węchu i smaku, n (%)	3 (0,3%)	Ból głowy, n (%)	2 (0,2%)	Duszność, n (%)	2 (0,2%)	
Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=1103														
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	14 (1,3%) [łącznie 20 zdarzeń]														
Poszczególne działania niepożądane*															
Krwawienie z nosa, n (%)	4 (0,4%)														
Zaburzenia węchu i smaku, n (%)	3 (0,3%)														
Ból głowy, n (%)	2 (0,2%)														
Duszność, n (%)	2 (0,2%)														

Kluczowe wyniki badania	Wnioski
związane z leczeniem. W przypadku 15 zdarzeń nie stwierdzono wpływu na podawanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon, podczas gdy w przypadku pozostałych pięciu nie było to określone. Spośród 267 pacjentów ze współistniejącą astmą, u 3 pacjentów (1,1%) zgłoszono 5 łagodnych działań niepożądanych leku, co było liczbą podobną do całkowitej populacji.	
Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/Agache i wsp. 2018 [34]/Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/Haahr i wsp. 2019 [37]	
Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe (ośrodki w 6 krajach europejskich: Niemczech, Szwecji, Norwegii, Danii, Rumunii i Wielkiej Brytanii), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Produktu złożony azelastyna/flutykazon, 1 podanie do każdej dziurki nosa, 2x dobowo, w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami alergicznego nieżytu nosa (N=2988), definiowanymi jako nasilenie objawów w skali VAS >50 mm. Okres leczenia i obserwacji wyniósł około 14 dni [32]. Łącznie 3120 pacjentów zostało zakwalifikowanych do badania, spośród których 132 pacjentów zostało wykluczonych z populacji bezpieczeństwa z powodu niepotwierdzonej dokumentacji danych (tj. braku podpisu elektronicznego lekarza prowadzącego) z wyjątkiem informacji istotnych dla bezpieczeństwa. Pozostałych 2988 pacjentów zostało włączonych do populacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa. Populacja uwzględniona w ocenie skuteczności w skali VAS obejmowała 2795 pacjentów (tj. nie obejmowała 193 pacjentów z Wielkiej Brytanii) [32]. Spośród pacjentów 84,5% miało wyjściowe nasilenie objawów ANN w skali VAS >50 mm. Łącznie 2915 pacjentów (97,6%) miało umiarkowany do ciężkiego ANN według klasyfikacji ARIA. Średnia (SD) liczba wizyt lekarskich związanych z ANN w bieżącym roku kalendarzowym (przed przepisaniem produktu złożonego azelastyna/flutykazon) wynosiła 2,2 (2,8). 617 pacjentów (20,7%) odwiedziło swojego lekarza jednokrotnie, 575 pacjentów (19,2%) odwiedziło go dwa razy, 383 (12,8%) odwiedziło go trzy razy, a 538 (18,0%) odwiedziło go cztery lub więcej razy przed obecną wizytą. Najczęstszym powodem wizyty u lekarza były „ostre objawy ANN” (n = 2301 [77,0%]), następnie „inne” (n = 501 [16,8%]) i „spodziewana ekspozycja na alergen w niedalekiej przyszłości” (n = 359 [12,0%]). Najczęstszym powodem przepisywania produktu złożonego azelastyna/flutykazon było to, że „inne terapie nie były wystarczające w przeszłości” (n = 2045 [68,4%]), następnie „inne terapie nie są uważane za wystarczające do leczenia ostrych objawów” (n = 828 [27,7%]) i „inne” (n = 290 [9,7%]) [32]. Najczęściej stosowanymi przez pacjentów lekami na ANN były doustne leki przeciwhistaminowe H1, INCS i donosowe leki przeciwhistaminowe. Leki obkurczające błonę śluzową nosa (donosowe lub doustne) stosowało 24,2% pacjentów, a krople do oczu (przeciwhistaminowe lub stabilizatory komórek tucznych) 21,5% pacjentów. Ponad dwie trzecie pacjentów (67,9%) otrzymywało wiele terapii ANN w ciągu ostatniego roku; 14,2% pacjentów otrzymywało w przeszłości immunoterapię, a 9,5% pacjentów stosowało immunoterapię w momencie kwalifikacji do badania [32]. W referencji Agache i wsp. 2018 [34] przedstawiono osobno wyniki w subpopulacji pacjentów z Rumunii. Ogółem 20 rumuńskich lekarzy zrekrutowało 255 pacjentów do tego badania. Dwóch pacjentów zostało wykluczonych z analizy z powodu niepotwierdzonej dokumentacji danych (tj. brakujących podpisów lekarzy), dlatego populacja bezpieczeństwa obejmowała 253 pacjentów. Średni (SD) okres czasu między rozpoczęciem leczenia produktem złożonym azelastyna/flutykazon a oceną VAS podczas ostatniej wizyty (lub dnia, w którym pacjent zwrócił kartę) wyniósł 15,9 (4,7) dnia (mediana 14 dni; Q1: 14 dni; Q3: 15 dni) w Rumunii. W referencji Stjarne i wsp. 2019 [35] przedstawiono osobno wyniki w subpopulacji pacjentów ze Szwecji. Ogółem 57 szwedzkich lekarzy zakwalifikowało do badania 449 pacjentów; 18 zostało wykluczonych z analizy: 17 z powodu niepotwierdzonych danych dokumentacyjnych i jeden, który nie przyjął żadnego leku azelastyna/flutykazon po przepisaniu leczenia. Populacja bezpieczeństwa obejmowała zatem 431 pacjentów. Nieco większy odsetek populacji stanowiły kobiety (53,8%). Większość uczestników stanowili dorośli w wieku od 18 do 65 lat (87,5%); średni wiek wynosił 42,0 (15,6) lat. 429 pacjentów (99,5%) miało umiarkowany lub ciężki ANN, zgodnie z klasyfikacją ARIA. Średni (SD) okres czasu między rozpoczęciem leczenia produktem złożonym azelastyna/flutykazon a oceną VAS podczas ostatniej wizyty (lub dnia, w którym pacjent zwrócił kartę) wyniósł 16,8 (8,1) dnia (mediana 14 dni) w Szwecji.	Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim ANN zapewniło skuteczną i szybką kontrolę objawów w rzeczywistych warunkach paneuropejskich.

Kluczowe wyniki badania

Wnioski

W referencji Scadding i wsp. 2017 [33] opisano pacjentów biorących udział w badaniu w 15 ośrodkach badawczych w Wielkiej Brytanii, w których wzięło udział 195 uczestników. Spośród nich 2 zostało wykluczonych z analizy danych ze względu na niepotwierdzoną dokumentację danych, pozostawiając 193 potwierdzonych pacjentów w populacji bezpieczeństwa, których uwzględniono w referencji [32]. W referencji [33] oceniano profil pacjentów z wielkiej Brytanii, w tym przyczynach przepisania produktu złożonego azelastyna/flutykazon i nie raportowano punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stanowiących przedmiot zainteresowania w Analizie Klinicznej, w związku z powyższym odstąpiono od opisywania wyników z tego źródła.

W referencji Dollner i wsp. 2017 [36] opisano pacjentów biorących udział w badaniu w Norwegii, zrekrutowanych przez 37 lekarzy. Spośród 172 wstępnie zakwalifikowanych pacjentów 12 wykluczono z analizy ze względu na niepotwierdzone dane, w związku, z czym analizy przeprowadzono z uwzględnieniem 160 pacjentów. U zdecydowanej większości pacjentów potwierdzono chorobę umiarkowaną do ciężkiej według ARIA (96,3%). Średni czas trwania ANN wynosił 14,3 roku. Ogółem 122 pacjentów (76,3%) miało wyjściowy wynik nasienia objawów w skali VAS wynoszący ≥ 50 mm. Najczęstszym powodem przepisywania azelastyny/flutykazonu było to, że „inne terapie nie były wystarczające w przeszłości” (71,3%). W przypadku pozostałych pacjentów podano inne powody, w tym „inne terapie nie były uważane za wystarczające do leczenia ostrych objawów”. Lekami na ANN najczęściej stosowanymi w ciągu ostatniego roku były INCS (74,4%), doustne leki przeciwhistaminowe (60,0%) oraz doustne i/lub donosowe leki obkurczające błonę śluzową nosa (27,5%). Średni (SD) okres czasu między rozpoczęciem leczenia azelastyną/flutykazonem a oceną VAS podczas ostatniej wizyty (lub dnia, w którym pacjent zwrócił swoją kartę) wynosił 16,2 (5,9) dnia (mediana, 14 dni).

W referencji Haahr i wsp. 2019 [37] opisano pacjentów biorących udział w badaniu w Danii, zrekrutowanych przez 31 lekarzy. Spośród 200 zrekrutowanych pacjentów, 31 wykluczono z analizy ze względu na niepotwierdzoną dokumentację danych, w związku, z czym analizy przeprowadzono z uwzględnieniem 170 pacjentów. Łącznie 152 pacjentów (89,4%) miało wyjściowy wynik VAS ≥ 50 mm, a 87,6% (n = 149) miało chorobę umiarkowaną do ciężkiej według kryteriów ARIA. Najczęstszym dominującym objawem AR na początku badania był zatłoczony nos (48,8% pacjentów), a około połowa pacjentów miała towarzyszące objawy oczne (50,6%). Najczęstszym powodem przepisywania azelastyny/flutykazonu była kategoria „inne terapie nie były wystarczające w przeszłości” (64,7%). W przypadku pozostałych pacjentów podano inne powody, w tym „inne terapie nie były uważane za wystarczające do leczenia ostrych objawów” (19,4%). Średni (SD) okres czasu między rozpoczęciem leczenia a oceną nasilenia objawów w skali VAS podczas ostatniej wizyty (lub w dniu zwrotu karty przez pacjenta) wynosił 14,5 (5,7) dnia.

Ocena skuteczności

W analizie zagregowanych danych ze wszystkich państw, danych średni odstęp czasu (SD) między rozpoczęciem leczenia a oceną VAS w ostatnim dniu leczenia (lub w dniu zwrotu karty przez pacjenta) wyniósł 15,5 8,0 dni (mediana: 14 dni; 1. kwartył: 14 dni; 3. kwartył: 15 dni).

Tabela 90. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [32], [34], [35], [36], [37].

Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon				
	Wyjściowo (dzień 0.)	Po 1. Dniu terapii	Po 3. Dniach terapii	Po 7. Dniach terapii	Ostatniego odnotowanego dnia terapii
Nasilenie objawów ANN w skali VAS^, średnia (SD) [mm] – populacja ogólna	73,7 (17,3)	-	-	-	23,4 (20,3) [zmiana względem wartości

Kluczowe wyniki badania						Wnioski
					wyjściowych o -50,1 (21,6) mm] (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej)	
Nasilenie objawów ANN w skali VAS[^], średnia (SD) [mm] – pacjenci z Niemiec, N=1781	75,4 (17,2)	56,7 (20,7) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	41,1 (20,6) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	27,9 (19,3) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	21,3 (18,3) [zmiana względem wartości wyjściowych o -54,1 (24,6) mm] (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	
Nasilenie objawów ANN w skali VAS[^], średnia (SD) [mm] – pacjenci ze Szwecji, N=431	67,9 (16,1)	56,3 (20,3) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	47,5 (21,0) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	38,3 (21,9) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	36,1 (22,8) [zmiana względem wartości wyjściowych o -36,1 (24,0) mm] (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	
Nasilenie objawów ANN w skali VAS[^], średnia (SD) [mm] – pacjenci z Norwegii, N=160	68,1 (16,4)	57,5 (20,1) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	50,4 (20,9) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	42,9 (23,1) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	37,4 (25,9) [zmiana względem wartości wyjściowych o -30,8 (27,2) mm] (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	
Nasilenie objawów ANN w skali VAS[^], średnia (SD) [mm] – pacjenci z Danii, N=170	67,1 (19,3)	52,7 (23,0) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	42,6 (24,2) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	33,2 (22,6) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	28,4 (23,7) [zmiana względem wartości wyjściowych o -38,8 (27,3) mm] (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki badania						Wnioski
Nasilenie objawów ANN w skali VAS[^], średnia (SD) [mm] – pacjenci z Rumunii, N=253	78,4 (15,1)	62,9 (21,0) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	45,3 (24,0) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	28,4 (20,6) (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	14,7 (15,1) [zmiana względem wartości wyjściowych o -63,6 (20,4) mm] (p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej)	
Pacjenci z dobrze kontrolowanym ANN (VAS <38 mm), (%) – populacja ogólna	-	18,2%	40,0%	66,7%	75,9%	
Pacjenci z dobrze kontrolowanym ANN (VAS <38 mm), (%) – pacjenci z Rumunii	-	10,9%	36,8%	70,9%	83,4%	
Pacjenci z dobrze kontrolowanym ANN (VAS <38 mm), (%) – pacjenci ze Szwecji	-	17,7%	32,2%	53,8%	64,2%	
Pacjenci z dobrze kontrolowanym ANN (VAS <38 mm), (%) – pacjenci z Norwegii	-	19,5%	32,0%	50,0%	61,0%	
Pacjenci z dobrze kontrolowanym ANN (VAS <38 mm), (%) – pacjenci z Danii	-	28,2%	44,2%	61,6%	71,4%	
Pacjenci z dobrze kontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci z Rumunii po 3 dniach terapii	-	-	119 (47,0%)			
Pacjenci z dobrze kontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci ze Szwecji po 3 dniach terapii	-	-	32,6%	-	-	
Pacjenci z dobrze kontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci z Norwegii po 3 dniach terapii	-	-	29,7%	-	-	
Pacjenci z dobrze kontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci z Danii po 3 dniach terapii	-	-	39,5%	-	-	
Pacjenci z częściowo kontrolowanym ANN (VAS <55 mm), (%) – populacja ogólna	-	44,2%	73,4%	90,3%	93,0%	
Pacjenci z częściowo kontrolowanym ANN (VAS <55 mm), (%) – pacjenci z Rumunii	-	36,0%	68,0%	93,9%	94,7%	

Kluczowe wyniki badania						Wnioski
Pacjenci z częściowo kontrolowanym ANN (VAS <55 mm), (%) – pacjenci ze Szwecji	-	49,5%	68,0%	81,4%	86,8%	^wyższy wynik w skali VAS oznacza większy negatywny wpływ ANN na oceniane objawy/domenę związaną z codziennym życiem. W wyniku zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji ogólnej wszystkich pacjentów: - ogólne średnie nasilenia objawów choroby w skali VAS uległo istotnemu statystycznie ($p<0,001$) obniżeniu ze średnio 73,7 mm do 23,4 mm w ostatnim dniu terapii; redukcja wyniku w skali VAS od wartości początkowej była istotna statystycznie ($p<0,001$) od 1. dnia terapii i utrzymywała się do ostatniego dnia leczenia, a wyniki były spójne dla pacjentów z każdego z uczestniczących krajów;
Pacjenci z częściowo kontrolowanym ANN (VAS <55 mm), (%) – pacjenci z Norwegii	-	43,1%	62,3%	76,2%	82,3%	
Pacjenci z częściowo kontrolowanym ANN (VAS <55 mm), (%) – pacjenci z Danii	-	48,2%	70,6%	87,6%	90%	
Pacjenci z częściowo kontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci z Rumunii po 3 dniach terapii	-	-	122 (48,2%)	-	-	
Pacjenci z częściowo kontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci ze Szwecji po 3 dniach terapii	-	-	51,4%	-	-	
Pacjenci z częściowo kontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci z Norwegii po 3 dniach terapii	-	-	58,4%	-	-	
Pacjenci z niekontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci z Rumunii po 3 dniach terapii	-	-	12 (4,7%)	-	-	
Pacjenci z niekontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci ze Szwecji po 3 dniach terapii	-	-	16,0%	-	-	
Pacjenci z niekontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci z Norwegii po 3 dniach terapii	-	-	11,9%	-	-	
Pacjenci z niekontrolowanym ANN, n (%) – pacjenci z Danii po 3 dniach terapii	-	-	46,1%	-	-	
Pacjenci z klinicznie istotną odpowiedzią na leczenie (obniżenie nasilenia objawów o ≥ 23 mm względem wartości wyjściowych), (%) – populacja ogólna	-	26,4%	58,4%	79,3%	-	

Kluczowe wyniki badania		Wnioski																								
- wyniki w zakresie poprawy nasilenia objawów ANN w skali VAS były również spójne, niezależnie od ciężkości nasilenia ANN, z szybkością i znaczącą ($p<0,001$) redukcją objawów od wartości początkowej obserwowaną u osób z cięższą postacią choroby i u osób z mniej ciężką postacią choroby, która zakończyła się niemal takim samym wynikiem VAS; - szybkością i trwałą kontrolę objawów obserwowano również u pacjentów, niezależnie od fenotypu ANN (tj. sezonowego, całorocznego lub sezonowego+całorocznego ANN) lub wieku (tj. 12–17 lat, 18–65 lat, 65 lat). We wszystkich podgrupach redukcja wyniku VAS związana ze stosowaniem produktu złożonego azelastyna/flutykazon była istotnie statystycznie ($p <0,001$) niższa względem wartości początkowej już od 1. dnia i utrzymywała się do ostatniego dnia terapii. Trzy dni po rozpoczęciu leczenia ocenianą interwencją jeden na dwóch pacjentów (50,3%) ze znanym statusem kontroli uznał swoje objawy za dobrze kontrolowane. To odczuwane przez pacjenta uczucie dobrze kontrolowanego ANN obserwowano w całym spektrum fenotypów, a także u tych pacjentów, u których nie udokumentowano uczulającego alergenu. Pacjenci w Wielkiej Brytanii i pacjenci z nieznaną kontrolą objawów nie zostali uwzględnieni w analizie postrzegania kontroli przez pacjentów w 3. dniu; - w ostatnim dniu terapii 75,9% uzyskało dobrą kontrolą objawów choroby (wynik w skali VAS <38 mm), a aż 93% - częściową kontrolę objawów choroby (VAS <55 mm); odpowiedź na leczenie była niezależna od fenotypu choroby; - po około tygodniu terapii 79,3% pacjentów uzyskało klinicznie istotną odpowiedź na leczenie.																										
Profil bezpieczeństwa																										
Tabela 91. Bezpieczeństwo produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [32]- populacja ogólna ze wszystkich krajów.																										
<table><tr><th>Punkt końcowy</th><th>Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=2988</th></tr><tr><td>Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)</td><td>20 (10,67%) [łącznie 35 zdarzeń, w tym 33 możliwie związane z zastosowanym leczeniem]</td></tr><tr><td>Jakiegokolwiek specyficzne sytuacje, n (%)</td><td>14 (0,47%) [łącznie 17 zdarzeń]</td></tr><tr><td>Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane, n (%)</td><td>0 (0%)</td></tr><tr><td>Przerwanie terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych, n</td><td>11 (0,4%)</td></tr><tr><td colspan="2">Poszczególne działania niepożądane*</td></tr><tr><td>Krwawienie z nosa, n</td><td>2</td></tr><tr><td>Zaburzenia węchu i smaku, n</td><td>4</td></tr><tr><td>Ból w miejscu aplikacji</td><td>2</td></tr><tr><td>Kichanie</td><td>3</td></tr><tr><td>Dyskomfort w nosie</td><td>3</td></tr><tr><td>Nieżyt nosa</td><td>2</td></tr></table>			Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=2988	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)	20 (10,67%) [łącznie 35 zdarzeń, w tym 33 możliwie związane z zastosowanym leczeniem]	Jakiegokolwiek specyficzne sytuacje, n (%)	14 (0,47%) [łącznie 17 zdarzeń]	Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane, n (%)	0 (0%)	Przerwanie terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych, n	11 (0,4%)	Poszczególne działania niepożądane*		Krwawienie z nosa, n	2	Zaburzenia węchu i smaku, n	4	Ból w miejscu aplikacji	2	Kichanie	3	Dyskomfort w nosie	3	Nieżyt nosa	2
Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=2988																									
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)	20 (10,67%) [łącznie 35 zdarzeń, w tym 33 możliwie związane z zastosowanym leczeniem]																									
Jakiegokolwiek specyficzne sytuacje, n (%)	14 (0,47%) [łącznie 17 zdarzeń]																									
Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane, n (%)	0 (0%)																									
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych, n	11 (0,4%)																									
Poszczególne działania niepożądane*																										
Krwawienie z nosa, n	2																									
Zaburzenia węchu i smaku, n	4																									
Ból w miejscu aplikacji	2																									
Kichanie	3																									
Dyskomfort w nosie	3																									
Nieżyt nosa	2																									
*określone, jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem.																										
W populacji ogólnej (obejmującej pacjentów ze wszystkich krajów) w trakcie trwania badania 20 pacjentów (0,67%) zgłosiło 35 zdarzeń niepożądanych. Czternastu pacjentów (0,47%) zgłosiło 17 sytuacji szczególnych. Lekarze zgłaszający założyli związek przyczynowo-skutkowy z leczeniem produktem																										

Kluczowe wyniki badania	Wnioski
złożonym azelastyna/flutykazon w przypadku 33 zdarzeń niepożądanych. Żadnego zdarzenia jak i działania niepożądanego nie uznano za ciężkie. Jedenastu z 2988 pacjentów przerwało leczenie ocenianą interwencją z powodu jednego lub więcej zdarzeń niepożądanych, w tym dysgeuzji, nudności lub dyskomfortu w nosie (każde n = 3); nieżyty nosa lub kichania (każde n = 2); suchości nosa, migreny, zaburzeń widzenia, pieczenia oczu, bólu w miejscu aplikacji, kaszlu, astmy, zatkanego nosa lub nieżyty nosa (każde n = 1) [32]. Spośród pacjentów z Rumunii, trzech pacjentów (1,2%) zgłosiło łącznie 4 zdarzenia niepożądane podczas tego badania, mianowicie sedację dzienną, kichanie, zaostrzenie niedrożności nosa i podrażnienia nosa. Podrażnienie nosa uznano za wysoce prawdopodobne związane z leczeniem produktem złożonym azelastyna/flutykazon, podczas gdy inne zdarzenia niepożądane uznano za potencjalnie związane z leczeniem. Żadne z tych zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za ciężkie. Pacjent z zaostrzeniem niedrożności nosa i podrażnieniem nosa przerwał terapię z powodu braku skuteczności [34]. Spośród pacjentów ze Szwecji [35], w trakcie trwania tego badania ośmiu pacjentów (1,9%) zgłosiło łącznie 12 zdarzeń związanych z bezpieczeństwem terapii (dziewięć zdarzeń niepożądanych i trzy sytuacje szczególne). Ośiem zdarzeń niepożądanych uznano za związane z leczeniem i sklasyfikowano jako działania niepożądane leku; najczęstszymi z nich były dysgeuzja (n = 2) i krwawienie z nosa (n = 2). Żadne z zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za ciężkie. Trzech pacjentów przerwało leczenie azelastyną/flutykazonem z powodu zdarzeń niepożądanych (dysgeuzja, dysgeuzja i nudności, kaszel; każde u jednego pacjenta). Spośród pacjentów z Norwegii [36] uczestniczących w badaniu nie zaobserwowano żadnych ciężkich działań niepożądanych, a tylko jeden pacjent w tym badaniu (0,6%) miał niegroźne działanie niepożądane (pogorszenie astmy), które doprowadziło do przerwania leczenia. Nie zgłoszono żadnych szczególnych sytuacji. Spośród pacjentów z Danii [37] uczestniczących w badaniu nie odnotowano zdarzeń/działan niepożądanych, a jedynie jedną szczególną sytuację (niekompletne działania leku)	
Klimek i wsp. 2017 [23]	
Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe (ośrodki w Niemczech), w populacji dorosłych pacjentów (N=47) z całorocznym sezonowym lub całorocznym+sezonowym alergicznym nieżytem nosa (większość z umiarkowanym lub ciężkim). Produkt złożony azelastyna/flutykazon stosowano w postaci 1 podania do każdej dziurki nosa, 2x dobę (całkowita dawka dobową 548 µg azelastyny i 200 µg flutykazonu) przez 3 miesiące. W badaniu skupiono się na ocenie uciążliwości objawów ANN (w skali VAS) oraz ocenie węchu z zastosowaniem testów węchowych, po 1 i 3 miesiącach terapii. Test ten składa się z 3 podtestów, w których testuje się próg wyczuwalności zapachu, rozróżnianie (dyskryminację) zapachów i identyfikację zapachu. Suma wszystkich 3 podtestów została zdefiniowana jako wynik TDI (próg wyczuwalności [T], dyskryminacja, czyli rozróżnianie zapachów [D], identyfikacja zapachu [I]) z maksymalnym wynikiem 48 punktów. Normosmia została zdefiniowana jako posiadanie >30,5 punktów, hiposmia między 16,5 a 30,5 punktów, a anosmia funkcjonalna jako ≤16,5 punktów. <u>Skuteczność</u> Tabela 92. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa [23].	Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon wiąże się z poprawą węchu u pacjentów z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa. Ocena węchu wydaje się być wiarygodnym wskaźnikiem klinicznego sukcesu terapii przeciwalergiczej/przeciwzapalnej

Kluczowe wyniki badania				Wnioski
Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=47			
	Wyjściowo	Po 1 miesiącu terapii	Po 3 miesiącach terapii	
Uciążliwość objawów ANN w skali VAS, średnia (SD) [mm]	84,3 (10,9)	32,4 (7,6)	26,2 (7,2)	
Poprawa nasilenia objawów astmy do wartości <50 mm w skali VAS, n (%)	-	45 (96%)	-	
Poprawa nasilenia objawów astmy do wartości <50 mm w skali VAS w subpopulacji pacjentów z umiarkowanym ANN, n (%)	-	13/14 (93%)	-	
Poprawa nasilenia objawów astmy do wartości <50 mm w skali VAS w subpopulacji pacjentów z ciężkim, n (%)	-	26/27 (96%)	-	
Wynik oceny węchu – wskaźniki TDI, średnia (SD) [punkty]	23,7 (3,9)	34,2 (2,4)	37,1 (2,2)	
Pełne przywrócenie węchu, definiowanej, jako wynik TDI >30,5 punktu, n (%)	-	44 (94%)	47 (100%)	
^wyższy wynik w skali VAS oznacza większy negatywny wpływ ANN na oceniane objawy/domenę związaną z codziennym życiem. * wyższy wskaźnik oznacza lepszy węch. W wyniku zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon: - ogólne średnie nasilenia uciążliwości objawów choroby w skali VAS uległo obniżeniu ze średnio 94,3 mm do 26,2 mm po 3 miesiącach terapii; - odsetek pacjentów z poprawą nasilenia objawów astmy do wartości <50 mm w skali VAS wyniósł 96% po 1 miesiącu terapii; - główny efekt czasu okazał się wysoce istotny [F(2, 88) =897,8, p < 0,001], co oznacza, że u wszystkich pacjentów, niezależnie od ich klasyfikacji, objawy ze strony nosa uległy poprawie w miarę upływu czasu; - pojawiła się istotna interakcja między czasem a klasyfikacją ciężkości ANN [F(4, 88) = 8,4, p <0,001], w analizie post-hoc wykazano, że każdy poziom ciężkości ANN znacząco poprawił się w czasie (p < 0,05 dla wszystkich); - ogólna ocena węchu uległa znacznej poprawie z wyjściowego wyniku TDI wynoszącego 23,7 do 37,1 po 3 miesiącach terapii; główny efekt czasu okazał się ponownie wysoce istotny, co oznacza, że wszyscy pacjenci, niezależnie od przypisanego im poziomu ciężkości ANN, odczuli istotną poprawę po 1 i 3 miesiącach [F(2, 88) = 274,2, p < 0,001]; - w analizie wyników podtestów węchowych, można było zaobserwować znaczącą poprawę w czasie dla każdego pojedynczego podtestu (w 0, 1, 3 miesiącach: próg ϕ 5,5, 8,4, 9,5; dyskryminacja ϕ 8,5, 12,6, 13,5; identyfikacja ϕ 9,7, 13,2, 14,1) po 1 i 3 miesiącach stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon [F(2, 92) = 287,1, p <0,001]. Ponadto, istotna interakcja między głównym efektem czasu i testu [F(4, 184) = 4,1, p = 0,003] wykazała, że tempo poprawy w różnych punktach czasowych (1 i 3 miesiące) różniło się między testami. Chociaż dyskryminacja i identyfikacja poprawiły się o 4,1 i 3,5 punktu, wynik progowy poprawił się o 3,0 punktu po 1 miesiącu. Po 3 miesiącach terapii, w porównaniu do 1 miesiąca, zaobserwowano mniejszą poprawę we wszystkich testach, wahającą się od 0,9 do 1,1 punktu (wynik progu rozpoznawalności zapachu: 1,1 punktu; dla dyskryminacji: 0,9 punktu; dla identyfikacji: 0,9 punktu); - grupując pacjentów według poziomów ciężkości ANN wg klasyfikacji ARIA, wykazano znaczącą poprawę wyniku TDI po 1 i 3 miesiącach terapii ocenianą interwencją dla wszystkich poziomów ciężkości ANN [F(4, 88) = 13,2, p < 0,001]. Chociaż pacjenci z ciężkim ANN mieli średni wynik TDI 20,0 punktów na początku badania, poprawił się on do 34,7 i 37,1 punktów odpowiednio po 1 i 3 miesiącach. Podobnie u pacjentów z umiarkowanym ANN, średni wynik 24,4 punktów na początku badania, poprawił się do 34,0 (po 1 miesiącu) i 36,8 (po 3 miesiącach) punktu. Trzynastu z 14 (93%) pacjentów z ciężkim ANN i 26 z				

Kluczowe wyniki badania	Wnioski
27 (96%) z umiarkowanym ANN wykazało prawidłowy węch z wynikami TDI >30,5 punktów po 1 miesiącu terapii azelastyną/flutykazonem. U wszystkich (100%) pacjentów po 3 miesiącach stwierdzono normosmię; - niezależnie od klasyfikacji ciężkości ANN, zaobserwowano istotną poprawę we wszystkich podtestach węchowych po 1 i 3 miesiącach terapii [T: F(2, 88) = 114,9, p < 0,001; D: F(2, 88) = 139,6, p < 0,001; I: F(2, 88) = 117,8, p < 0,001]. Istotna interakcja między głównym efektem czasu i klasyfikacją wykazała, że podobnie jak poprawa TDI, poprawa progu wykrywalności zapachu [F(4, 88) = 4,0, p < 0,005], dyskryminacji [F(4, 88) = 5,5, p < 0,01] i identyfikacji zapachu [F(4, 88) = 10,7, p < 0,001] różniła się istotnie między różnymi poziomami ciężkości ANN wg ARIA. Analiza post-hoc wykazała znaczącą poprawę w rozróżnianiu (dyskryminacji zapachów) w czasie u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim ANN, przy czym u pacjentów z łagodnym ANN nastąpiła poprawa jedynie o 1,8 i 2,8 punktu. Podobne wyniki można było uzyskać w przypadku testu identyfikacji (ciężki: 5,5 i 6,1 punktu; łagodny: 1,5 i 2,3 punktu) oraz testu progu wyczuwalności zapachu (ciężka ANN: 3,5 i 4,9 punktu; łagodna ANN: 1,5 i 3,5 punktu).	
Canonica i wsp. 2021 [31]	
Badanie przekrojowe, ilościowe, oparte na kwestionariuszu on-line, wielośrodkowe (6 krajów europejskich: Austria, Finlandia, Niemcy, Irlandia, Włochy, Norwegia, Wielka Brytania), przeprowadzone w populacji Pacjenci dorośli z alergicznym nieżytu nosa (N=1004), leczonych produktem złożonym azelastyna/flutykazon. Ankieta wykorzystana w badaniu została opracowana przez firmę Acaster Lloyd Consulting we współpracy z firmą Mylan. Obejmowała ona 4 obszary: (i) zdrowie pacjenta („Twoje zdrowie”), (ii) leczenie ANN (iii) zadowolenie z terapii azelastyną/flutykazonem i (iv) i informacje o uczestniku. Łącznie 1004 użytkowników produktu złożonego azelastyna/flutykazon wypełniło ankietę internetową (Austria: 100 osób, Finlandia: 100 osób, Niemcy: 202 osoby; Irlandia: 101 osób; Włochy: 201 osób; Norwegia: 100 osób; Wielka Brytania: 200 osób). Uczestnicy mieli średnio 37,7 lat (odchylenie standardowe (SD): 12,0), byli zrównoważeni pod względem płci pomiędzy krajami, przy czym większość była zatrudniona na pełen etat (67%) i miała wykształcenie wyższe lub wyższe (67%). Wiek, status zatrudnienia i poziom wykształcenia różniły się w zależności od kraju (każdy p<0,001). Z uwagi na fakt, że w badaniu analizowano również cechy uczestników ogółem oraz z poszczególnych krajów poniżej opisano jedynie punkty końcowe odnoszące się do porównania aspektów związanych ze skuteczności/satysfakcją z leczenia sprzed i po zastosowaniu analizowanej interwencji. Średnio uczestnicy zaczęli stosować produkt złożony azelastyna/flutykazon 2,6 (SD 1,5) lat przed wypełnieniem ankiety. Większość (57%) zgłosiła stosowanie leku w ciągu ostatniego tygodnia; odpowiednio 27%, 10% i 6% uczestników potwierdziło stosowanie leku w ciągu ostatnich 1, 3 i 12 miesięcy. W przypadku wystąpienia objawów 36% uczestników stwierdziło, że stosowało ocenianą interwencję codziennie, a 64% stosowało ją okresowo. Niemcy miały najwyższą częstość występowania okresowych użytkowników (74%), a Finlandia najmniejszą (49%). Jeśli chodzi o dawkowanie, 48% uczestników stwierdziło, że stosowało azelastynę/flutykazon dwa razy dziennie (zgodnie z zaleceniami). Połowa uczestników (50%) zgłosiła rozpoczęcie stosowania ocenianej interwencji natychmiast po wystąpieniu objawów, a 20% w ciągu 1–2 dni od wystąpienia objawów. Większość uczestników stosowała azelastynę/flutykazon każdego dnia, w którym spodziewali się wystąpienia objawów (47%) lub w dni, w których wystąpiły objawy (45%). Skuteczność i satysfakcja Najczęstszymi powodami rozpoczęcia stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon były: brak złagodzenia objawów nowych podczas wcześniejszej terapii (30% uczestników), brak złagodzenia objawów ocznych podczas wcześniejszej terapii (26%), brak działania w ogóle (25%), niewystarczająco szybkie działanie poprzedniej terapii (25%), niewystarczająco długa terapia poprzednim schematem leczenia (25%) i/lub brak złagodzenia innych objawów (20%). Uczestnicy zgłaszali, że nadal stosowali azelastynę/flutykazon ze względu na jego wpływ na objawy nosowe (54%) i oczne (44%) oraz postrzeganie szybszego początku (36%) i dłuższego czasu działania (20%) w porównaniu z innymi metodami leczenia ANN. Większość pacjentów spodziewała się, że	Negatywny wpływ ANN na życie pacjentów pozostaje wysoki. Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w rzeczywiste praktyce klinicznej zmniejsza ten wpływ i wiąże się z wysokim poziomem skuteczności, wygody i ogólnej satysfakcji z terapii.

Kluczowe wyniki badania		Wnioski
oceniana interwencja zacznie działać w ciągu 15 minut (33%) lub 30 minut (32%) i odczuje maksymalną odpowiedź w ciągu 1 godziny (29%), kilku godzin (29%) lub w ciągu dnia (20%).		
Tabela 93. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [31].		
Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon, N=1004	
	Przed zastosowaniem leku	Po zastosowaniu leku
Pacjenci z doskonałą jakością życia, %	54%	91%
Zmiana jakości życia w skali od 1 (słaba) do 5 (doskonała), średnia (SD)	0,9 (1,3), 35% poprawa względem wartości wyjściowych	
Pacjenci z poprawą jakości życia w wyniku zastosowania ocenianej interwencji, %	57%	
Pacjenci bez zmian w jakości życia w wyniku zastosowania ocenianej interwencji, %	32%	
Pacjenci z pogorszeniem jakości życia w wyniku zastosowania ocenianej interwencji, %	11%	
Zmiana liczby wizyt lekarskich/rok w wyniku zastosowania ocenianej interwencji względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	-0,9 (2,8), redukcja o 27%	
Zmiana liczby wizyt w aptece/rok w wyniku zastosowania ocenianej interwencji względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	-1,6 (4,1), redukcja o 38%	
Odsetek pacjentów stosujących wielolekowość, %	48%	29%
Zmiana absenteizmu/rok w wyniku zastosowania ocenianej interwencji względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [dni/rok]	-2,5 (10,0), redukcja o 31%	
Zmiana prezenteizmu/rok w wyniku zastosowania ocenianej interwencji względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [dni/rok]	-7,3 (16,0), redukcja o 46%	
Pacjenci bardziej lub znacznie bardziej zadowoleni z leczenia azelastyną/flutykazonem w porównaniu z wcześniejszą terapią, %	70%	
W wyniku zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon: - odnotowano zwiększenie odsetka pacjentów oceniających swoją jakość życia jako doskonałą, z 54 % przed zastosowaniem ocenianej interwencji do 91% po zastosowaniu azelastyny/flutykazonu; podobny wzorzec zależności zaobserwowano w poszczególnych krajach; - jakość życia oceniana w skali od 1 (słaba) do 5 (doskonała) uległa poprawie o średnio 0,9 punktu względem wartości wyjściowych; ogólnie 57% pacjentów raportowało lepszą jakość życia w wyniku zastosowania ocenianej interwencji, 32% - brak zmian, a 11% - pogorszenie jakości życia; - częstość wizyt lekarskich w przeliczeniu na rok uległa redukcji o 27%, a wizyt w aptece o 38%; 47% uczestników zgłosiło mniejszą liczbę wizyt u lekarza, a 46% zgłosiło mniejszą liczbę wizyt u farmaceuty/rok; - wiąże się z redukcją jednocześnie stosowanych innych leków - 29% uczestników po zastosowaniu azelastyny/flutykazonu zgłosiło stosowanie polifarmacji (w porównaniu z 48% przed leczeniem). Spośród tych, którzy zgłosili stosowanie polifarmacji przed terapią ocenianą interwencją, 52% uczestników zgłosiło zaprzestanie stosowania polifarmacji od czasu stosowania azelastyny/flutykazonu; - W porównaniu z okresem bez leczenia, uczestnicy leczenia azelastyną/flutykazonem zgłosili zmniejszenie absencji o 2,5 (SD 10,0) dni/rok i zmniejszenie prezenteizmu o 7,3 (SD 16,0) dni/rok, odpowiednio o 31% i 46%. Podobny wzorzec zaobserwowano w każdym kraju. Po leczeniu ocenianą interwencją 46%		

Kluczowe wyniki badania		Wnioski
uczestników zgłosiło mniej dni nieobecności w pracy z powodu ANN. 57% zgłosiło mniej dni ze zmniejszoną produktywnością, a 51% zgłosiło, że objawy ANN miały mniejszy wpływ na ich produktywność; - 70% uczestników było bardziej lub znacznie bardziej zadowolonych z ocenianej interwencji w porównaniu z poprzednim leczeniem ANN; Odnotowano pewne różnice w ocenie względnego zadowolenia między krajami, wahające się od 63% uczestników w Norwegii (którzy byli bardziej lub bardziej zadowoleni z leczenia azelastyną/flutykazonem) do 78% we Włoszech. Ocena zadowolenia zależała również od schematu stosowania ocenianej interwencji. istotnie statystycznie ($p < 0,001$) więcej uczestników (76%) było bardziej lub bardziej zadowolonych z azelastyny/flutykazonu niż z ich poprzedniego leczenia ANN, gdy azelastyną/flutykazon stosowano codziennie, gdy spodziewano się objawów, w porównaniu z 66% uczestników, którzy stosowali go tylko w dni występowania objawów.		
Tabela 94. Ogólna satysfakcja, efektywność i wygoda stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon, oceniana w kwestionariuszy TSQM, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [31].		
Punkt końcowy		Produkt złożony azelastyna/flutykazon – wszyscy pacjenci, N=1004
Ogólna satysfakcja z leczenia w TSQM (0-100), średnia (SD)		70,0 (19,8)
Ogólnie rzecz biorąc, na ile jest Pan pewien, że przyjmowanie tego leku jest dla Pana dobre? n (%)	W ogóle nie jestem pewien	18 (2%)
	Trochę jestem pewien	55 (5%)
	Raczej jestem pewien	293 (29%)
	Jestem bardzo pewny	411 (41%)
	Jestem ekstremalnie pewny	227 (23%)
Jak bardzo jesteś pewien, że dobre rzeczy związane z twoim lekiem przeważają nad złymi rzeczami? n (%)	W ogóle nie jestem pewien	13 (1%)
	Trochę jestem pewien	67 (7%)
	Raczej jestem pewien	331 (33%)
	Jestem bardzo pewny	386 (38%)
	Jestem ekstremalnie pewny	207 (21%)
Biorąc wszystko pod uwagę, jak bardzo jesteś zadowolony lub niezadowolony z tego leku? n (%)	Ekstremalnie nieusatysfakcjonowany	11 (1%)
	Bardzo nieusatysfakcjonowany	22 (2%)
	Nieusatysfakcjonowany	36 (4%)
	Raczej usatysfakcjonowany	186 (19%)
	Usatysfakcjonowany	258 (26%)
	Bardzo usatysfakcjonowany	288 (29%)
Ogólna efektywność leczenia w TSQM (0-100), średnia (SD)		68,3 (21,6)
W jakim stopniu jest Pan/Pani zadowolony/a ze skuteczności leku w zapobieganiu lub leczeniu	Ekstremalnie nieusatysfakcjonowany	37 (4%)
	Bardzo nieusatysfakcjonowany	53 (5%)
	Nieusatysfakcjonowany	34 (3%)
	Raczej usatysfakcjonowany	168 (17%)
	Usatysfakcjonowany	282 (28%)

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki badania			Wnioski
Pana/Pani schorzenia? n (%)	Bardzo usatysfakcjonowany	276 (27%)	
	Ekstremalnie usatysfakcjonowany	154 (15%)	
Jak bardzo jest Pan/Pani zadowolony/a lub niezadowolony/a ze sposobu, w jaki lek łagodzi objawy? n (%)	Ekstremalnie nieusatysfakcjonowany	29 (3%)	
	Bardzo nieusatysfakcjonowany	38 (4%)	
	Nieusatysfakcjonowany	29 (3%)	
	Raczej usatysfakcjonowany	179 (18%)	
	Usatysfakcjonowany	281 (28%)	
	Bardzo usatysfakcjonowany	276 (27%)	
	Ekstremalnie usatysfakcjonowany	172 (17%)	
	Ekstremalnie nieusatysfakcjonowany	21 (2%)	
Jak bardzo jesteś zadowolony lub niezadowolony z czasu, jaki upływa, zanim lek zacznie działać? n (%)	Bardzo nieusatysfakcjonowany	41 (4%)	
	Nieusatysfakcjonowany	30 (3%)	
	Raczej usatysfakcjonowany	201 (20%)	
	Usatysfakcjonowany	294 (29%)	
	Bardzo usatysfakcjonowany	260 (26%)	
	Ekstremalnie usatysfakcjonowany	157 (16%)	
Ogólna wygoda stosowania terapii w TSQM (0-100), średnia (SD)		72,7 (20,4)	
Jak łatwe lub trudne jest stosowanie leku w jego obecnej postaci? n (%)	Ekstremalnie trudne	10 (1%)	
	Bardzo trudne	24 (2%)	
	Trudne	33 (3%)	
	Raczej łatwe	187 (19%)	
	Łatwe	223 (22%)	
	Bardzo łatwe	265 (26%)	
	Ekstremalnie łatwe	262 (26%)	
Jak łatwo lub trudno jest zaplanować, kiedy zażyjesz lek za każdym razem?	Ekstremalnie trudne	14 (1%)	
	Bardzo trudne	16 (2%)	
	Trudne	37 (4%)	
	Raczej łatwe	223 (22%)	
	Łatwe	226 (23%)	
	Bardzo łatwe	274 (27%)	
	Ekstremalnie łatwe	214 (21%)	
Jak wygodne lub niewygodne jest przyjmowanie leku zgodnie z instrukcją?	Ekstremalnie trudne	14 (1%)	
	Bardzo trudne	23 (2%)	
	Trudne	31 (3%)	
	Raczej łatwe	178 (18%)	
	Łatwe	252 (25%)	

Kluczowe wyniki badania			Wnioski
	Bardzo łatwe	282 (28%)	
	Ekstremalnie łatwe	224 (22%)	
TSQM - Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication.			
Średni wynik globalnej satysfakcji z leczenia produktem złożonym azelastyna/flutykazon, ocenianej w kwestionariuszy TSQM (w zakresie od 1 do 100 punktów) wyniósł 70,0 (SD 19,8) i istotnie ($p<0,01$) różnił się między krajami, wahając się od 64,0 w Norwegii do około 72 w Irlandii, Włoszech i Wielkiej Brytanii. Ogólnie rzecz biorąc, 93% uczestników zgłosiło, że czuje się pewnymi lub bardzo pewnymi korzyści ze stosowania ocenianej interwencji, 92% było pewnymi lub bardzo pewnymi, że korzyści przewyższają ryzyko, a 75% stwierdziło, że są zadowoleni lub bardzo zadowoleni z zastosowania azelastyny/flutykazonu.			
Średni wynik efektywności w TSQM-9 dla azelastyny/flutykazonu wyniósł 68,3/100,0 (SD=21,6) i istotnie statystycznie ($p<0,01$) różnił się między krajami, od 63,4 w Norwegii do 72,9 w Wielkiej Brytanii. Ponad 70% uczestników zgłosiło, że byli zadowoleni lub bardzo zadowoleni ze zdolności ocenianej interwencji do zapobiegania lub leczenia ANN, ze sposobu, w jaki łagodzi objawy i z początku działania. Średni wynik wygody TSQM-9 dla azelastyny/flutykazonu wyniósł 72,7/100,0 (SD=20,4). Ogólnie rzecz biorąc, 74% uczestników zgłosiło, że stosowanie azelastyny/flutykazonu było łatwe lub bardzo łatwe w użyciu, a 75% uznało, że było wygodne lub bardzo wygodne w przyjmowaniu zgodnie z instrukcją.			
Satysfakcja oceniona w TSQM-9 (domeny globalna, skuteczności i wygody) była istotnie zależna od wzorca użytkowania azelastyny-flutykazonu, wykazując istotną ($p\leq 0,01$) poprawę, gdy oceniana interwencją stosowano codziennie, gdy spodziewano się objawów, w porównaniu do stosowania tylko w przypadku wystąpienia objawów. Satysfakcja oceniona w TSQM-9 (wszystkie domeny) była również istotnie zależna od częstotliwości dawkowania azelastyny/flutykazonu. Stosowanie ocenianej interwencji rzadziej niż jest to zalecane wiązało się z 3,9-punktowym istotnym spadkiem globalnego wyniku TSQM ($p<0,05$) i 4,9-punktowym istotnym spadkiem wyniku skuteczności w kwestionariuszu TSQM ($p<0,01$). Stosowanie azelastyny/flutykazonu częściej niż dwa razy dziennie wiązało się również z istotnym statystycznie zmniejszeniem satysfakcji; spadek o 3,7 ($p<0,05$), 5,7 ($p<0,001$) i 5,1 ($p<0,01$) punktów w wynikach globalnych, skuteczności i wygody, odpowiednio.			
Nie odnotowano istotnej ($p=0,274$) różnicy w średniej ocenie satysfakcji globalnej w TSQM u pacjentów przyjmujących wyłącznie azelastynę/flutykazon (70,4; SD=19,5) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi azelastynę/flutykazon z 1 innym leczeniem ANN (68,9; SD=20,4). Podobne wyniki skuteczności i wygody TSQM odnotowano również u pacjentów przyjmujących wyłącznie ocenianą interwencją lub azelastynę/flutykazon z 1 innym leczeniem ANN. Chociaż zarówno pacjenci z samym ANN, jak i pacjenci z ANN i współistniejącą astmą zgłaszali wysokie wyniki TSQM w zakresie globalnej, skuteczności i wygody, pacjenci z samym ANN uzyskali istotnie wyższe wyniki w porównaniu z pacjentami z ANN i współistniejącą astmą.			
De Jong i wsp. 2020 [24]			
Badanie jednoramienne, kohortowe przeprowadzone przed i po rozpoczęciu leczenia produktem złożonym azelastyna/flutykazon, wykorzystujące dane z bazy danych Optimum Patient Care, w którym uwzględniono pacjentów w wieku ≥ 12 lat z brytyjskiej praktyki lekarskiej z aktywną astmą (definiowaną jako zarejestrowana diagnoza astmy, z 1 receptą na inhalator z lekiem doraźnym lub kontrolującym) w roku poprzedzającym datę rozpoczęcia leczenia azelastyną/flutykazonem lub w tym samym roku (N=1188). Produkt złożony azelastyna/flutykazon (który jest zarejestrowany w Wielkiej Brytanii do leczenia alergicznego nieżytu nosa – sezonowego lub całorocznego).			Zaobserwowano korzystny wpływ zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon na wyniki leczenia astmy u pacjentów z ANN w podstawowej opiece zdrowotnej w Wielkiej Brytanii
Pacjenci, którym przepisano produkt złożony azelastyna/flutykazon, najczęściej mieli od 18 do 64 lat, byli kobietami, mieli nadwagę/otyłość i palili papierosy. Średnia (SD) liczba recept na produkt złożony azelastyna/flutykazon w roku wyjściowym wynosiła 1,54 (2,74). Trzy najczęstsze choroby współistniejące (oprócz ANN i astmy) to depresja/lęk (40,3%), wyprysk (31,1%); przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (26,4%). U pacjentów biorących udział w badaniu występowała astma o stosunkowo późnym początku (choć odchylenie standardowe [SD] było duże) i długotrwałym przebiegu. Ciężką astmę stwierdzono u 13,1% (n ¼ 156) pacjentów (zdefiniowanych jako pacjenci poddawani leczeniu GINA [ang. <i>The Global Initiative for Asthma</i>] - krok 5 lub z			

Kluczowe wyniki badania						Wnioski
niekontrolowaną astmą w GINA stopień 4), a ponad jedna czwarta pacjentów odbyła ≥2 konsultacje dotyczące astmy (z wyłączeniem corocznej wizyty kontrolnej) w roku poprzedzającym przepisanie azelastyny/flutykazonu.						
Skuteczność po rozpoczęciu stosowania azelastyny/flutykazonu względem okresu sprzed stosowania ocenianej interwencji						
Tabela 95. Skuteczność stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem okresu sprzed jego zastosowania, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i współistniejącą astmą [24].						
Punkt końcowy		Przed zastosowaniem produktu złożonego azelastyna/ flutykazon, N=1188	Po zastosowaniu produktu złożonego azelastyna/ flutykazon, N=1188	Zmiana w wyniku	Efekt	Wartość p
Ostre zdarzenia oddechowe, n, (%)	0	644 (54,2%)	705 (59,4%)	Stabilizacja: 632 (53,2%)	5,8%	0,0129
	1	267 (22,5%)	325 (19,8%)	Poprawa: 312 (26,3%)		
	2	130 (10,9%)	118 (9,9%)	Pogorszenie: 244 (20,5%)		
	3	76 (6,4%)	48 (4,0%)			
	≥4	71 (6,0%)	82 (6,9%)			
Stopień leczenia astmy wg wytycznych GINA, n (%)	1	121 (10,2%)	192 (16,2%)	Stabilizacja: 928 (78,1%)		0,00007
	2	269 (22,6%)	212 (22,6%)	Poprawa: 158 (13,3%)		
	3	163 (13,7%)	146 (12,3%)	Pogorszenie: 102 (8,6%)		
	4	635 (53,5%)	634 (53,4%)			
	5	0 (%)	<5			
Domena ryzyka kontroli astmy, n (%)	Kontrolowana	620 (52,2%)	672 (56,6%)	Stabilizacja: 864 (72,7%)	4,4%	0,0045
				Poprawa: 188 (15,8%)		
				Pogorszenie: 136		
Ogólna kontrola astmy, n (%)	Kontrolowana	352 (29,6%)	401 (33,8%)	Stabilizacja: 913 (76,9%)	4,1%	0,37
				Poprawa: 162 (13,6%)		

Flutixon NasaI® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki badania						Wnioski
				Pogorszenie: 113 (9,5%)		
Status kontroli choroby wg GINA[^], n (%)	N (% dostępnych danych)	604 (50,8%)	604 (50,8%)	Stabilizacja: 488 (80,8%)		
	Kontrolowana	58 (9,6%)	69 (11,4%)	Poprawa: 63 (10,4%)		
	Częściowo kontrolowana	529 (87,6%)	517 (85,6%)	Pogorszenie: 53 (8,8%)		
	Niekontrolowana	17 (2,8%)	18 (3,0%)			
Średnia dawka dzienna SABA na podstawie zebranych recept, ekwiwalent salbutamolu w µg/dzień, n (%)	0	184 (15,5%)	276 (23,2%)	Stabilizacja: 518 (43,6%)	11,2%	<0,0001
	1-100	160 (13,5%)	120 (10,1%)	Poprawa: 401 (33,8%)		
	101-200	276 (23,2%)	227 (19,1%)	Pogorszenie: 269 (22,6%)		
	201-300	135 (11,4%)	171 (14,4%)			
	301-400	120 (10,1%)	121 (10,2%)			
	>400	313 (26,3%)	273 (23,0%)			
>2 podania SABA/tydzień, n (%)	Tak	1051 (88,5%)	958 (80,6%)	Stabilizacja: 987 (82,5%)	7,7%	<0,0001
				Poprawa: 147 (12,6%)		
				Pogorszenie: 54 (4,9%)		
Średnie dzienne dawka wziewnych kortykosteroidów w oparciu o zebrane dane dotyczące recept na ekwiwalent propionianu flutykazonu w µg/dobę, n (%)	0	141 (11,9%)	213 (17,9%)	Stabilizacja: 761 (64,0%)	4,8%	0,0078
	>0-≤250	563 (47,4%)	471 (39,7%)	Poprawa: 242 (20,4%)		
	>250 - ≤500	266 (22,4%)	286 (24,1%)	Pogorszenie: 185 (15,6%)		
	>500	218 (18,3%)	218 (18,3%)			
* Efekt interwencji wyrażony został jako różnica w odsetku pacjentów, u których nastąpiła poprawa lub pogorszenie określonego wyniku leczenia astmy. [^]Status kontroli GINA: słaba kontrola objawów astmy jest definiowana jako spełnienie 3 z 4 poniższych kryteriów: 1) odpowiedź „tak” na 3 pytania. 2) >2 wdechy krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela na tydzień. GINA – (ang. <i>The Global Initiative for Asthma</i>) Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczania Astmy. W wyniku zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon:						

Kluczowe wyniki badania	Wnioski
- u pacjentów z ANN zaobserwowano istotną redukcję ostrych zdarzeń oddechowych w okresie badania ($p = 0,0129$), przy czym wielkość efektu oszacowano na o 5,8% więcej pacjentów z poprawą niż z pogorszeniem; - uzyskano lepszą kontrolę astmy ocenianą za pomocą RDAC (wielkość efektu = 4,4%; $p = 0,0045$), OAC (wielkość efektu = 4,1%; $p = 0,0037$) i według statusu kontroli GINA w roku po przepisaniu azelastyny/flutykazonu w porównaniu z rokiem poprzedzającym, chociaż to ostatnie powiązanie nie osiągnęło istotności statystycznej (wielkość efektu = 1,6%; $p = 0,3532$). Chociaż liczba zaostrzeń astmy nie zmniejszyła się istotnie w roku po rozpoczęciu stosowania ocenianej interwencji, to odnotowano o 2,4% więcej pacjentów z mniejszą liczbą zaostrzeń niż z większą liczbą. Wszystkie te poprawy wystąpiły w środowisku stabilnego lub zmniejszonego stopnia leczenia astmy wg wytycznych GINA (u 91,4% pacjentów), dziennej dawki SABA (u 11,2% więcej pacjentów zmniejszono dawkę niż zwiększono) i dziennej dawki wziewnych kortykosteroidów (stabilnej lub zwiększonej u 84,4% pacjentów). Chociaż wyniki były podobne po uwzględnieniu stosowania przez pacjentów wziewnych kortykosteroidów, nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Wyniki dotyczące astmy u osób z receptą na donosowe sterydy i bez niej w ciągu 45 dni przed rozpoczęciem terapii azelastyną/flutykazonem lub u osób, którym kiedykolwiek przepisano donosowy steryd lub nigdy nie przepisano go przed datą bazową, były prawie zgodne z wynikami analizy głównej. U pacjentów stosujących INCS w ciągu 45 dni przed rozpoczęciem terapii azelastyną/flutykazonem zaobserwowano przeciwnie efekty dla liczby zaostrzeń i ogólnej kontroli astmy, ale z mniejszą precyzją ze względu na małą liczebność próby. U pacjentów z 0 lub 2 zaostrzeniami w roku poprzedzającym rozpoczęcie terapii azelastyną/flutykazonem prawie wszystkie wyniki dotyczące astmy były zgodne z wynikami analizy głównej, z wyjątkiem liczby zaostrzeń. W tej badanej populacji było o 1,4% więcej pacjentów z większą liczbą zaostrzeń niż z mniejszą liczbą zaostrzeń, ale liczba pacjentów bez zaostrzeń w roku poprzedzającym rozpoczęcie stosowania azelastyny/flutykazonu była wyższa w tej badanej populacji (68,0% przed rozpoczęciem stosowania azelastyny/flutykazonu i 70,4% po rozpoczęciu) niż w głównej analizie. Wreszcie, wpływ azelastyny/flutykazonu na wyniki leczenia astmy był bardziej widoczny u pacjentów z liczbą eozynofili w krwi $< 0,25 \cdot 10^9 / l$ (w porównaniu z $> 0,25 \cdot 10^9 / l$). Jednak w grupie pacjentów z wysoką eozynofilią zastosowanie azelastyny/flutykazonu nadal wiązało się ze znacznym zmniejszeniem stosowania którejkolwiek leków rozszerzających oskrzela (zarówno pod względem zmniejszenia średniej dawki dziennej, jak i zapotrzebowania na > 2 wzywy/tydzień).	
Marth i wsp. 2024 [26]	
Badanie jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe, przeprowadzone w populacji austriackich pacjentów z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) umiarkowanym lub ciężkim ANN, leczonych produktem złożonym azelastyna/flutykazon, przez 42 dni. Spośród 231 zapisanych pacjentów, 17 zostało wykluczonych z analizy danych z powodu niepotwierdzonej dokumentacji danych (brak podpisu elektronicznego lekarza prowadzącego). Pozostałych 214 dorosłych i nastoletnich pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią ANN zostało uwzględnionych w analizie. Średni czas stosowania analizowanej interwencji wynosił 35,1 dnia. Średni ($\pm$ SD) czas trwania ANN w momencie włączenia do badania wynosił $9,8 \pm 10,1$ roku ($n = 197$; mediana 7 lat; zakres 0–60 lat). Na podstawie rodzajów alergenów 52,8% pacjentów było uczulonych na alergeny sezonowe i całoroczne, a pozostali byli uczuleni tylko na alergeny całoroczne; wszyscy pacjenci mieli udokumentowany umiarkowany do ciężkiego ANN. W poprzednim roku 55,1%, 45,3% i 33,2% pacjentów było leczonych co najmniej doustnym lekiem przeciwhistaminowym, donosowym kortykosteroidem lub donosowym lekiem przeciwhistaminowym. Najczęstszym powodem przepisywania azelastyny/flutykazonu było to, że alternatywne terapie nie były wystarczające w przeszłości do leczenia objawów choroby (59,3%; 127/214), a następnie alternatywne terapie nie były uważane za wystarczające do leczenia objawów (23,8%; 51/214). Na początku badania 15,0% (32/214) pacjentów przechodziło immunoterapię, a 10,7% (23/214) przeszło immunoterapię w przeszłości. Dwa lub więcej leków przeciwalergicznymi było wcześniej stosowanych przez 55,1% (118/214) pacjentów, a 15,4% (33/214) nie otrzymało żadnego leczenia. <u>Skuteczność</u> Tabela 96. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa [26].	Produkt złożony azelastyna/flutykazon zapewnia skuteczną i szybką kontrolę przewlekłego ANN w rzeczywistych warunkach w Austrii.

Kluczowe wyniki badania										Wnioski
Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon									
	Wyjściowo (dzień 0.)	Po 1. Dniu terapii	Po 3. Dniach terapii	Po 7. Dniach terapii	Po 14. Dniach terapii	Po 21. Dniach terapii	28. Dniach terapii	Po 35. Dniach terapii	Po 42. Dniach terapii	
Nasilenie choroby w skali VAS, średnia (SD) [mm]	53,5 (26,3), N=211	47,7 (25,6)	41,2 (25,6)	34,7 (24,5)	29,0 (23,6)	26,5 (21,0)	25,3 (21,0)	22,5 (18,3)	19,6 (17,4)	
Nasilenie choroby w skali VAS, średnia zmiana względem wartości wyjściowej (SD) [mm]	-	-6,6 (14,6)	-13,1 (18,5)	-19,9 (19,5)	-25,8 (21,8)	-30,8 (22,7)	-32,3 (23,7)	-37,8 (24,5)	-41,4 (23,9)	
Pacjenci z dobrze kontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)	-	16,9% (31/183)	-	-	-	-	-	-	-	
Pacjenci z częściowo kontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)	-	18,6% (34/183)	-	-	-	-	-	-	-	
Pacjenci z bardzo dobrą/dobłą jakością snu, n (%)	27,5% (58/211)	-	-	61,3% (111/181)	70,8% (126/178)	81,4% (118/145)	79,9% (111/139)	83,8% (93/111)	7,2% (95/109)	
Pacjenci z bardzo złą/złą jakością snu, n (%)	36,0% (76/211)	-	-	-	-	-	-	-	3,7% (4/109)	
Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon wiązało się z: - obniżeniem nasilenia objawów choroby w skali VAS w trakcie trwania leczenia, przy czym najszybszy spadek nastąpił w pierwszym tygodniu leczenia, co wskazuje na szybką poprawę objawów ANN; - analiza kowariancji dla powtarzanych pomiarów wykazała, że redukcja nasilenia objawów ANN po rozpoczęciu badania była statystycznie istotna we wszystkich punktach czasowych (wszystkie $p < 0,0001$, od dnia 1. do dnia 42.); - wyniki były stosunkowo spójne niezależnie od grupy wiekowej (12–17 lat, 18–65 lat, > 65 lat), płci, początkowego nasilenia choroby (umiarkowane - początkowy wynik VAS 50–74 mm; cięższe - początkowy wynik VAS 75–100 mm) lub tradycyjnej klasyfikacji fenotypu ANN (tylko całoroczny ANN lub jednocześnie sezonowy+całoroczny ANN). Zmiany od początku do 42. dnia wskazywały na podobne efekty terapeutyczne między podgrupami. Mniejszą zmianę zaobserwowano u nastolatków, przy czym niewiele danych VAS było dostępnych od 21. dnia (mniej niż dziesięciu pacjentów; średnia zmiana $[\pm SD]$ od początku do 42. dnia, $-32,4 \pm 23,3$ mm). W przypadku podgrupy z wysokim wyjściowym wynikiem ciężkości (wyjściowy wynik VAS 75–100 mm; średnia wyjściowa $[\pm SD]$ $85,3 \pm 7,7$ mm) wysoki wynik wyjściowy zapewniał większe pole do poprawy, ze średnią zmianą ($\pm SD$) od wyniku wyjściowego do dnia 42 wynoszącą $-60,6 \pm 20,9$ mm;										

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki badania					Wnioski
- w dniu 1 terapii tylko 16,9% (31/183) pacjentów oceniło swoje objawy ANN w ciągu ostatnich 24 godzin jako dobrze kontrolowane, 64,5% (118/183) wskazało, że ich objawy były częściowo kontrolowane, a 18,6% (34/183) wskazało, że ich objawy były niekontrolowane. Procenty odnoszą się do całkowitej liczby pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi kontroli objawów. Optymalny wynik odcięcia VAS wynosił 33 mm dla rozróżnienia między objawami dobrze kontrolowanymi a częściowo kontrolowanymi lub niekontrolowanymi (indeks Youdena, 0,556) i 67 mm dla rozróżnienia między objawami dobrze kontrolowanymi lub częściowo kontrolowanymi a niekontrolowanymi (indeks Youdena, 0,420); - poprawą jakości snu, oszacowaną na podstawie odsetka pacjentów z bardzo dobra/dobłą jakością snu a także ze złą/bardzo złą jakością snu; test rang Wilcozona wykazał statystycznie istotne różnice między punktem wyjściowym (dzień 0) a wszystkimi dniami oceny po punkcie wyjściowym (p < 0,0001 od dnia 7 do dnia 42) w zakresie jakości snu. <u>Bezpieczeństwo</u> Spray do nosa azelastyna/flutykazon był dobrze tolerowany. Łącznie pięć działań niepożądanych zgłoszono u dwóch pacjentów (0,9%). Żadne z działań niepożądanych nie było ciężkie. U jednego pacjenta zgłoszono zmęczenie i zawroty głowy, a u innego pacjenta wystąpiło zwiększone ciśnienie śródgałkowe, świąd i ból głowy.					
Kaulsay i wsp. 2018 [25]					
Badanie jednoramienne, prospektywne, jednośrodkowe, przeprowadzone w populacji irlandzkich pacjentów (N=53) z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) umiarkowanym lub ciężkim ANN, leczonych produktem złożonym azelastyna/flutykazon, przez 42 dni. Średni wiek badanej populacji wynosił 31,2 ± 15,2 lat (mediana, 31 lat; zakres, 12-69 lat). Średni czas trwania azelastyna/flutykazonem wynosił 33,5 ± 7,3 dni (mediana, 28 dni; zakres, 14-42 dni). Zgodnie z klasyfikacją ARIA, umiarkowany do ciężkiego AR występuje, jeśli spełnione jest co najmniej jedno z czterech kryteriów (uciążliwe objawy; upośledzenie codziennych czynności, wypoczynku i/lub sportu; upośledzenie szkoły lub pracy; lub zaburzenia snu). Spośród 53 pacjentów, 36 (67,9%) spełniło wszystkie cztery kryteria, 12 (22,6%) spełniło trzy kryteria, 3 (5,7%) spełniło dwa kryteria, a 2 (3,8%) spełniło jedno kryterium. W roku poprzedzającym okres badania prawie wszyscy pacjenci (96,2%) byli leczeni co najmniej jednym doustnym i/lub donosowym lekiem przeciwhistaminowym. Doustny lek przeciwhistaminowy był najczęściej stosowanym wcześniej leczeniem objawowego ANN (90,6%). Inne często stosowane leczenia obejmowały donosowy lek przeciwhistaminowy (20,8%), donosowy lek obkurczający błonę śluzową nosa (17,0%) oraz donosowe i ogólnoustrojowe kortykosteroidy (dla każdego 9,4%). Dodatkowe leczenie stosowało mniej niż 5% pacjentów. Ze względu na nasilenie objawów niektórzy pacjenci (32,1%) stosowali dwie lub więcej terapii w celu kontrolowania swojego ANN, podczas gdy inni (11,3%) przeszli immunoterapię w przeszłości lub przechodzili jednoczesną immunoterapię. <u>Skuteczność</u>					Produkt złożony azelastyna/flutykazon zapewnia skuteczną, szybką kontrolę całorocznego ANN, co oceniono z pomocą skali VAS w rzeczywistych warunkach klinicznych w Irlandii. Poprawę objawów zaobserwowano w dniu 1, i utrzymywała się ona przez 42 dni i wiązała się z poprawą wyglądu błony śluzowej po 28 dniach.
Tabela 97. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa [25].					
Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon				
	Wyjściowo (dzień 0.)	Po 1. dniu terapii	28. dniach terapii	Po 35. dniach terapii	Po 42. dniach terapii
Nasilenie choroby w skali VAS, średnia (SD) [mm]	73,4 (20,3), zakres: 12-100 mm	-	31,5 (25,0), wartość p dla zmiany względem wartości	-	28,1 (24,1) wartość p dla zmiany względem wartości wyjściowych:

Kluczowe wyniki badania						Wnioski
			wyściowych: p<0,0001		p<0,0001, zmiana względem wartości wyściowych: -45,3	
Pacjenci z dobrze kontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)	-	5,7%	-	-	-	
Pacjenci z częściowo kontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)	-	50,9%	-	-	-	
Pacjenci z niekontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)	-	43,4%	-	-	-	
Pacjenci z bardzo dobrą/dobłą jakością snu, %, n/N	25,0% (13/52)	-	78,4% (40/51)	81,0% (17)	85,7% (18)	
Pacjenci z bardzo złą jakością snu, %, n/N	-	-	0%	0%	0%	
Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon wiązało się z: - istotną statystycznie ($p<0,0001$) redukcją nasilenia objawów choroby w skali VAS po 28 i 42 dniach terapii; średnie wyniki w skali VAS uległy redukcji w okresie leczenia, przy czym najszybszy spadek nastąpił w pierwszym tygodniu leczenia. Średnio pacjenci osiągnęli zdefiniowany przez ARIA próg punktowy VAS wynoszący 50 mm dla kontrolowanych objawów przed 7. Dniem terapii; - redukcja nasilenia objawów choroby w skali VAS była obserwowana niezależnie od grupy wiekowej (12-17 lat lub 18-65 lat), wyjściowego nasilenia choroby ANN (tylko PAR lub SAR + PAR). Pomimo pewnych różnic w wyjściowym wyniku nasilenia, średnie wyniki nasilenia w ostatnim dniu były porównywalne między podgrupami, co wskazuje na podobny poziom kontroli objawów; - dobrą kontrolą choroby - następnego ranka po rozpoczęciu leczenia trzech pacjentów (5,7%) przyjmujących azelastyna/flutykazon zgłosiło, że ich objawy ANN w ciągu ostatnich 24 godzin były dobrze kontrolowane, 27 pacjentów (50,9%) wskazało, że ich objawy były częściowo kontrolowane, a 23 pacjentów (43,4%) oceniło swoje objawy jako. Wyniki oceny kontroli objawów ANN były podobne w subpopulacjach wiekowych (12-17 lat [nastolatki; n = 12] i 18-65 lat [dorośli; n = 40]). Dobrze kontrolowane lub częściowo kontrolowane objawy zgłoszono odpowiednio u dwóch pacjentów (16,7%) i sześciu pacjentów (50,0%) w subpopulacji nastolatków oraz odpowiednio u 1 pacjenta (2,5%) i 21 pacjentów (52,5%) w subpopulacji dorosłych. Odsetek pacjentów z niekontrolowanymi objawami po 1 dniu leczenia był nieznacznie niższy w subpopulacji nastolatków (n = 4, 33,3%) niż w subpopulacji dorosłych (n = 18, 45,0%). W przypadku subpopulacji wyodrębnionych na podstawie typu ANN, żaden pacjent z PAR nie miał dobrze kontrolowanych objawów, a 12 z 24 pacjentów z PAR (50%) miało częściowo kontrolowane objawy. U pacjentów z SAR+ PAR (n = 29), 3 pacjentów (10,3%) miało dobrze kontrolowane objawy, a 15 pacjentów (51,7%) miało częściowo kontrolowane objawy. Odsetek pacjentów z dobrze lub częściowo kontrolowanymi objawami po 1 dniu leczenia był nieznacznie wyższy w populacji SAR+PAR (n = 18, 62,1%) niż w subpopulacji tylko z PAR (n = 12, 50,0%). Analizy indeksu Youdena przeprowadzono w celu oceny, jak dobrze wyniki VAS nasilenia objawów ANN w dniu 1 były w stanie różnicować kategorie kontroli objawów. Szacowane optymalne wyniki VAS wynosiły 44 mm dla różnicowania objawów dobrze kontrolowanych i częściowo kontrolowanych/niekontrolowanych oraz 59 mm dla różnicowania objawów dobrze kontrolowanych/częściowo kontrolowanych i niekontrolowanych. Odpowiednie indeksy Youdena wynoszące 0,940 i 0,323 wskazywały na wysoką (0,940) i umiarkowaną (0,323) dokładność określenia punktów odcięcia. Przy użyciu tych punktów odcięcia, co najmniej 75% pacjentów miało objawy dobrze kontrolowane (mediana, 43 mm) w ostatnim dniu. - poprawą jakości snu - na podstawie dostępnych danych odsetek pacjentów z bardzo dobrą lub dobrą jakością snu wzrósł z 25,0% (13 z 52 pacjentów) w dniu 0 do 78,4% (40 z 51 pacjentów) w dniu 28. Spośród 21 pacjentów, którzy dostarczyli dane za dni 35. i 42., odsetek pacjentów z bardzo dobrą lub						

</

Kluczowe wyniki badania				Wnioski																							
Stjarne i wsp. 2023 [30]																											
Badanie jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe, przeprowadzone w Szwecji, w populacji pacjentów (N=161) z umiarkowanym do ciężkiego przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa, leczonych produktem złożonym azelastyna/flutykazon (po 1 podaniu do każdego nozdrza, 2x dobę). Czas trwania leczenia/obserwacji wynosił do 42 dni. 24 lekarzy w Szwecji zrekrutowało 161 dorosłych/młodzieży (średni wiek [SD] 37,5 [15,7] lat; zakres 12 do 77 lat) z udokumentowanym umiarkowanym/ciężkim ANN. Większość pacjentów miała zarówno SAR, jak i PAR (69,6%), przy czym 30,4% miało tylko PAR. Wśród wszystkich zapisanych pacjentów dominowało uczulenie na sierść zwierząt (kot: 59,0%; pies: 51,6%; inne zwierzę domowe: 22,4%), a następnie na roztocza kurzu (42,9%) i pleśń (10,6%). Wszyscy pacjenci spełniali kryteria ARIA dla umiarkowanego/ciężkiego ANN. Przed przepisaniem azelastyny/flutykazonu 55,3% pacjentów zgłaszało uciążliwe objawy, 50,9% zgłaszało zarówno upośledzenie codziennych czynności, jak i zaburzenia snu, a 34,2% zgłaszało upośledzenie pracy szkolnej. Przed badaniem większość pacjentów z ANN była wcześniej leczona donosowymi kortykosteroidami (83,2%) lub doustnymi lekami przeciwhistaminowymi (67,1%), przy czym 73,9% zgłosiło stosowanie dwóch lub więcej terapii ANN od ostatniego roku. Najczęstszym powodem przepisywania azelastyny/flutykazonu była niewystarczalność poprzednich terapii (79,5%) lub alternatywne terapie uznano za niewystarczające do leczenia ostrych objawów choroby (16,1%). Skuteczność				Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon zapewnia skuteczną, szybką kontrolę całorocznego ANN ocenianą w skali VAS w rzeczywistych warunkach klinicznych w Szwecji. Poprawę objawów zaobserwowano w dniu 1, utrzymywała się przez 42 dni i wiązała się z poprawą jakości snu, co znacząco poprawiło jakość życia pacjentów.																							
Tabela 99. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym lub całorocznym+sezonowym) alergicznym nieżytem nosa [30].																											
<table><tr><th rowspan="2">Punkt końcowy</th><th colspan="4">Produkt złożony azelastyna/flutykazon</th></tr><tr><th>Wyjściowo (dzień 0.)</th><th>Po 1. dniu terapii</th><th>28. dniach terapii</th><th>Po 42. dniach terapii</th></tr><tr><td>Nasilenie choroby w skali VAS, średnia (SD) [mm]</td><td>61,4 (22,4)</td><td>-</td><td>32,1 (24,6) (wartość p dla zmiany względem wartości wyjściowych: p<0,0001)</td><td>26,1 (24,3) Zmiana względem wartości wyjściowych: -37,1 (28,2) mm (wartość p dla zmiany względem wartości wyjściowych: p<0,0001)</td></tr><tr><td>Pacjenci z dobrze kontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)</td><td>-</td><td>20,5% (23/112)</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Pacjenci z częściowo kontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)</td><td>-</td><td>68,8% (77/112)</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>					Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon				Wyjściowo (dzień 0.)	Po 1. dniu terapii	28. dniach terapii	Po 42. dniach terapii	Nasilenie choroby w skali VAS, średnia (SD) [mm]	61,4 (22,4)	-	32,1 (24,6) (wartość p dla zmiany względem wartości wyjściowych: p<0,0001)	26,1 (24,3) Zmiana względem wartości wyjściowych: -37,1 (28,2) mm (wartość p dla zmiany względem wartości wyjściowych: p<0,0001)	Pacjenci z dobrze kontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)	-	20,5% (23/112)	-	-	Pacjenci z częściowo kontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)	-	68,8% (77/112)	-
Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon																										
	Wyjściowo (dzień 0.)	Po 1. dniu terapii	28. dniach terapii	Po 42. dniach terapii																							
Nasilenie choroby w skali VAS, średnia (SD) [mm]	61,4 (22,4)	-	32,1 (24,6) (wartość p dla zmiany względem wartości wyjściowych: p<0,0001)	26,1 (24,3) Zmiana względem wartości wyjściowych: -37,1 (28,2) mm (wartość p dla zmiany względem wartości wyjściowych: p<0,0001)																							
Pacjenci z dobrze kontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)	-	20,5% (23/112)	-	-																							
Pacjenci z częściowo kontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)	-	68,8% (77/112)	-	-																							

Kluczowe wyniki badania					Wnioski
Pacjenci z niekontrolowanymi objawami ANN w ciągu ostatnich 24 godzin, n (%)	-	10,7% (12/112)	-	-	
Pacjenci z bardzo dobra/dobra jakością snu, %, n/N	3,7%/28,6% (N=161)	-	-	16,5%/51,5% (N=97) (wartość p dla zmiany względem wartości wyjściowych: p<0,0001)	
<u>Zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon wiązało się z:</u> - istotną statystycznie ($p \leq 0,0011$), szybką redukcją nasilenia objawów choroby w skali VAS już od pierwszego dnia terapii; w ostatnim dniu terapii odnotowano redukcję nasilenia objawów choroby o -38,1 (SD=28,2) mm względem wartości wyjściowych; średnio u pacjentów osiągnięto zdefiniowany przez ARIA próg punktowy VAS wynoszący 50 mm dla kontrolowanych objawów choroby przed 7. Dniem terapii; wyniki w skali VAS były spójne niezależnie od wieku (tj. od 12 do 17 lat i od 18 do 65 lat), płci, początkowego nasilenia choroby (tj. mniej poważne: początkowy wynik VAS 50 do 74 mm; poważniejsze: początkowy wynik VAS 75 do 100 mm) lub tradycyjnej klasyfikacji fenotypu ANN (tj. tylko PAR lub SAR+PAR) - poprawa kontroli choroby - dzień po rozpoczęciu leczenia wśród pacjentów, dla których dostępne były dane 20,5% oceniło swoje objawy ANN w ciągu ostatnich 24 godzin jako „dobrze kontrolowane”, 68,8% oceniło swoje objawy jako „częściowo kontrolowane”, a tylko 10,7% oceniło swoje objawy jako „niekontrolowane”. Tak więc 89,3% pacjentów miało dobrze lub częściowo kontrolowane objawy ANN w dniu 1; - poprawą jakości snu - jakość snu oceniana przez pacjentów stale się poprawiała od punktu początkowego do 42. dnia terapii. Odsetek pacjentów z bardzo dobrą/dobłą jakością snu wzrósł z 3,7%/28,6% w dniu 0 do 16,5%/51,5% w dniu 42. Test Wilcozona wykazał statystycznie istotne poprawy po punkcie początkowym od dnia 7 do dnia 42 ($p < 0,001$). Podobne wzorce poprawy jakości snu odnotowano w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na fenotyp ANN (tylko PAR i SAR+PAR). <u>Bezpieczeństwo:</u> Dwa działania niepożądane, ból warg i krwawienie z nosa, zgłoszono u jednego pacjenta (0,6%). Lekarz ocenił oba zdarzenia jako prawdopodobnie związane z leczeniem azelastyną/flutykazonem, które doprowadziło do odstawienia leku. Oba zdarzenia rozpoczęły się tego samego dnia i były obserwowane przez 2 tygodnie, ale ustąpiły do końca okresu obserwacji. Nie raportowano żadnych ciężkich działań niepożądanych.					
Badanie o akronimie MASK [27]-[29]					
Badanie obserwacyjne, prospektywne, przekrojowe, wieloośrodkowe (liczna kraje europejskie, w tym Polska), przeprowadzone wśród użytkowników aplikacji mobilnej Allergy Diary–MASK-air, dostępnej bezpłatnie w Google Play i Apple App Store. Uczestnicy z założenia mieli alergiczny nieżyt nosa. Aplikację wykorzystano do zebrania danych z codziennych ocen nasilenia objawów choroby w skali VAS dla ogólnych objawów alergii i stosowania leków. Badano następujące terapie: furoinianu flutykazonu, furoinianu mometazonu (MF), produkt złożony azelastyna/flutykazon i 8 doustnych leków przeciwhistaminowych H1. Charakterystykę fenotypową odnotowano na w momencie rozpoczęcia korzystania z aplikacji podobnie jak stopień nasilenia objawów choroby. Użytkownicy wprowadzali swoje codzienne leki za pomocą listy przewijanej, która zawiera wszystkie dostępne w danym kraju leki OTC i na receptę. Zarówno składnik aktywny, jak i sprzedawane leki OTC i na receptę były wymienione. Wszystkie analizy przeprowadzono osobno dla użytkowników, którzy byli zarejestrowani i korzystali z aplikacji (i) w sezonie pylenia (dni odrzucania zgłoszone przez tych użytkowników poza sezonem pylenia) i (ii) poza sezonem pylenia (dni odrzucania zgłoszone przez tych użytkowników w sezonie pylenia). Wszystkie analizy przeprowadzono, porównując dni, w których użytkownicy aplikacji zgłaszali stosowanie leczenia INCS, stosowanie OAH w monoterapii i dni, w których użytkownicy nie zgłaszali żadnego leczenia (dni z innym leczeniem zostały wyłączone z analiz).					Produkt złożony azelastyna/flutykazon jest lekiem o wysokiej skuteczności praktycznej w leczeniu ANN.
Wyniki z referencji [27]					

Kluczowe wyniki badania						Wnioski
W referencji [27] uwzględniono dane pochodzące od 9037 uczestników, zbierane w latach 2016-2018. odnotowano pomiędzy 2016 a 2018 rokiem. Duplikaty lub mnożenia dla tego samego dnia znaleziono w 4397 dniach. 49 566 dni odnotowano u 6939 użytkowników w sezonie pylenia. Było 23 377 (54,4%) dni bez leczenia i 19 568 (45,6%) dni z docelowym INCS lub OAH. 20 720 dni odnotowano u 2098 użytkowników poza sezonem pylenia. Było 13 130 (69,5%) dni bez leczenia i 5756 (30,5%) dni z leczeniem [27]. W badaniu wzięło udział 9037 użytkowników (tj. 6939, którzy zaczęli korzystać z aplikacji w sezonie pylenia i 2098, którzy zaczęli poza sezonem). Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do skuteczności wnioskowanej interwencji. Tabela 100. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, podczas sezonu pylenia [27].						
Punkt końcowy	Dni leczenia				Liczba dni bez leczenia	Wartość p*
	Flutykazon	Produkt złożony azelastyna/flutykazon	Mometazon	Monoterapia doustnym lekiem antyhistaminowym		
Liczba użytkowników dnia 1., n (%)	331 (5,5%)	159 (2,7%)	351 (5,9%)	1414 (23,6%)	3736 (62,4%)	-
Objawy dnia 1.						
Katar, (%)	69%	74%	75%	78%	69%	0,77
Swędzenie nosa, (%)	68%	55%	65%	67%	57%	0,006
Kichanie, (%)	79%	73%	76%	87%	77%	0,20
Zatkany nos, (%)	75%	74%	79%	71%	64%	0,37
Zaczerwienione oczy, (%)	50%	44%	42%	52%	42%	0,56
Swędzenie oczu, (%)	70%	64%	68%	74%	64%	0,22
Łzawienie oczu, (%)	48%	42%	45%	54%	43%	0,29
Wpływ objawów choroby na utrudnienia w codziennych czynnościach w dniu 1.						
Sen, (%)	44%	44%	47%	41%	32%	0,70
Dzienne aktywność (%)	41%	50%	50%	49%	41%	0,36
Praca/szkoła (%)	31%	42%	33%	33%	27%	0,02
Kłopotliwe objawy (%)	76%	77%	77%	78%	74%	0,94
Wynik ARIA (%)						
0	11%	11%	12%	11%	16%	0,08
1	29%	26%	23%	28%	32%	
2	30%	24%	27%	26%	24%	
3	19%	16%	23%	21%	16%	
4	12%	23%	16%	15%	12%	
Mediana [percentyle 25-75]	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	0,36

Flutixon Nasal® (produkt złożony: azelastyna chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki badania							Wnioski
Ogólny wynik w skali VAS dnia 1. (%)							
N	331	159	351	1414	3736	-	
<20mm	17%	18%	16%	16%	30%	0,53	
20-49 mm	32%	28%	33%	26%	28%		
≥50 mm	51%	55%	51%	58%	42%		
Mediana [percentyle 25-75]	50 [28-71]	52 [25-73]	50 [28-68]	55 [30-75]	40 [15-66]	0,72	
Ogólny wynik w skali VAS – wszystkie dni (%)							
Liczba dni	3186	2594	4093	9870	23 377	-	
Liczba użytkowników	507	256	548	2196	4569	-	
Średnia liczba dni w przeliczeniu na użytkownika	6,3	10,1	7,5	4,5	5,1	-	
<20mm	42%	55%	52%	48%	58%	0,0001	
20-49 mm	32%	27%	30%	28%	24%		
≥50 mm	26%	18%	18%	24%	18%		
Mediana [percentyle 25-75]	26 [8–50]	16 [6–38]	19 [7–39]	21 [7–48]	14 [3–38]	0,0001	
*Dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem monoterapii flutykazonem lub mometazonem.							
Tabela 101. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, poza sezonem pylenia [27].							
Punkt końcowy	Dni leczenia				Liczba dni bez leczenia N=1299	Wartość p*	
	Flutykazon N=99	Produkt złożony azelastyna/ Flutykazon N=80	Mometazon N=95	Monoterapia doustnym lekiem antyhistaminowym N=275			
Objawy dnia 1.							
Katar, (%)	72%	55%	65%	71%	65%	0,03	
Swędzenie nosa, (%)	72%	53%	61%	61%	53%	0,03	
Kichanie, (%)	76%	49%	71%	74%	67%	<0,001	
Zatkany nos, (%)	84%	63%	78%	65%	62%	0,001	
Zaczerwienione oczy, (%)	39%	21%	38%	41%	36%	0,006	
Swędzenie oczu, (%)	55%	38%	47%	62%	52%	0,04	
Łzawienie oczu, (%)	41%	29%	27%	45%	34%	0,35	
Wpływ objawów choroby na utrudnienia w codziennych czynnościach w dniu 1.							

Flutixon NasaI® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki badania						Wnioski
Sen, (%)	47%	36%	43%	35%	32%	0,17
Dzienne aktywność (%)	46%	36%	34%	37%	38%	0,54
Praca/szkoła (%)	30%	31%	24%	25%	24%	0,51
Kłopotliwe objawy (%)	84%	55%	68%	67%	67%	<0,001
Wynik ARIA (%)						
0	8	22	19	20	23	0,06
1	30	38	29	34	31	
2	23	16	22	21	21	
3	22	10	22	12	15	
4	16	14	7	13	11	
Mediana [percentyle 25-75]	2 [1-3]	1 [1-2]	2 [1-3]	1 [1-3]	1 [0-1]	0,04
Ogólny wynik w skali VAS dnia 1. (%)						
N	99	80	95	275	1299	-
<20mm	25%	29%	27%	27%	41%	0,68
20-49 mm	28%	34%	33%	31%	29%	
≥50 mm	46%	38%	40%	42%	30%	
Mediana [percentyle 25-75]	44 [19-67]	34,5 [15-62,5]	46 [17-64]	38 [18-66]	29 [6-54]	0,25
Ogólny wynik w skali VAS – wszystkie dni (%)						
Liczba dni	1116	1258	1437	1956	13 120	-
Liczba użytkowników	167	128	154	437	1553	-
Średnia liczba dni w przeliczeniu na użytkownika	6,7	9,8	9,3	4,5	8,5	-
<20mm	50%	54%	59%	50%	74%	0,0001
20-49 mm	29%	33%	27%	27%	16%	
≥50 mm	21%	13%	15%	23%	10%	
Mediana [percentyle 25-75]	19 [5,5-44]	18 [7-36]	14 [5-34]	19 [5-47]	5 [0-20]	0,18

*Dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem monoterapii flutykazonem lub mometazonem.

Stosowanie azelastyny/flutykazonu w dniu 1 było istotnie związane z mniejszą liczbą objawów w porównaniu ze stosowaniem samego flutykazonu lub mometazonu. Użytkownicy aplikacji, którzy zgłosili stosowanie azelastyny/flutykazonu w dniu 1, rzadziej zgłaszali poważny wpływ objawów w porównaniu ze stosowaniem samego flutykazonu lub mometazonu w dniu 1. Jednak różnica była niewielka.

Ogółem znacznie więcej objawów ANN w dniu 1. zgłoszono w sezonie pylenia niż poza sezonem pylenia, a wynik nasilenia ARIA był znacznie wyższy poza sezonem pylenia. Podobne tendencje stwierdzono, gdy ograniczono populację do użytkowników, którzy nie zgłosili leczenia w dniu 1.

Kluczowe wyniki badania	Wnioski																																								
W sezonie pylenia po analizie wszystkich dni w trakcie których raportowano nasilenie objawów ANN w skali VAS zaobserwowano istotnie niższe poziomy VAS w dniach, w których stosowano azelastynę/flutykazon w porównaniu z innymi dniami stosowania monoterapii INCS (flutykazonu lub mometazonu) (p = 0,0001). W sezonie poza pyleniem różnica pomiędzy zastosowaniem azelastyny/flutykazonu a monoterapii INCS (flutykazonu lub mometazonu) nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W sezonie pylenia monoterapia była istotnie częściej zgłaszana u użytkowników, którzy zgłosili stosowanie azelastyny/flutykazonu w dniu 1 (44%) w porównaniu do użytkowników aplikacji, którzy zgłosili stosowanie flutykazonu lub mometazonu w dniu 1 (tj. od 30 do 35%) (p < 0,01). Podobne wyniki uzyskano, gdy badano wszystkie dni VAS (p < 0,001). Poza sezonem pylenia monoterapia była istotnie częściej zgłaszana u użytkowników, którzy zgłosili stosowanie azelastyny/flutykazonu w dniu 1 (71%) w porównaniu do tych, którzy zgłosili stosowanie flutykazonu lub mometazonu lub w dniu 1 (40 do 50%) (p < 0,001). Podobne wyniki uzyskano, gdy uwzględniano wszystkie dni, podczas których oceniano nasilenia objawów choroby w skali VAS (p < 0,001). U nieleczonych użytkowników szacowana średnia liczba dni raportowania na użytkownika wzrosła z 5,1 (w sezonie pylenia) do 8,5 (poza sezonem pylenia). Zarówno w sezonie pylenia, jak i poza nim, występował podobny trend dni raportowanych z OAH, flutykazonem, mometazonem, i azelastyną/flutykazonem. Średnia liczba dni raportowania na użytkownika była niska dla OAH (4,5 dnia) i wzrosła do około 10 dni dla azelastyny/flutykazonu (w sezonie pylenia i poza nim).																																									
Wyniki z referencji [29] W referencji [29] przeanalizowano 269 837 dni od 10 860 użytkowników (średni wiek ± SD: 38,2 ± 13,8 lat), w tym od 177 067 kobiet. Łącznie 142 272 dni (52,7%) obejmowało stosowanie co najmniej jednego leku. Do oceny i porównania VAS wzięto pod uwagę osiem schematów leczenia opartych na ARIA i US Practice Parameters (dla monoterapii) oraz na mieszanej klasyfikacji opartej na hipotezach i danych (dla leczenia skojarzonego, ponieważ nie ma klasyfikacji dla leczenia skojarzonego): (i) wyłączone stosowanie OAH lub INAH, (ii) wyłączone stosowanie INCS, (iii) wyłączone stosowanie azelastyny/flutykazonu, (iv) stosowanie INCS + OAH, (v) stosowanie azelastyny/flutykazonu + innych leków, (vi) stosowanie INCS + OAH + innych leków, (vii) stosowanie doustnych sterydów i (viii) dowolny inny lek/schemat leczenia ANN. Ponadto porównaliśmy (i) OAH, (ii) INAH, (iii) INCS, (iv) azelastynę/flutykazon, (v) doustne sterydy i (vi) inne leki na nieżyt nosa pod kątem ich stosowania w leczeniu skojarzonym. Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do skuteczności wnioskowanej interwencji.																																									
Tabela 102. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – ocena w skali VAS (0-100 mm) ogólnego nasilenia objawów alergii [29].																																									
<table><tr><th rowspan="2">terapia</th><th colspan="6">Liczba dni (%)</th><th rowspan="2">Mediana VAS [percentyle 25-75]</th><th rowspan="2">Średnia różnica w skali VAS [95% CI]*</th></tr><tr><th>łącznie</th><th>VAS=0</th><th>VAS 1-19</th><th>VAS 20-49</th><th>VAS 50-74</th><th>VAS≥75</th></tr><tr><td>Brak leczenie</td><td>127 656</td><td>38 680 (30,3)</td><td>55 837 (43,8)</td><td>23 117 (18,1)</td><td>7469 (5,9)</td><td>2462 (1,9)</td><td>7 (0–20)</td><td>-</td></tr><tr><td>Jakakolwiek terapia</td><td>142 272</td><td>19 250 (13,5)</td><td>61 794 (43,4)</td><td>38 930 (27,4)</td><td>15 634 (11,0)</td><td>6664 (4,7)</td><td>16 (5–35)</td><td>6,2 (6,1;6,4) [$<0,001$]</td></tr></table>									terapia	Liczba dni (%)						Mediana VAS [percentyle 25-75]	Średnia różnica w skali VAS [95% CI]*	łącznie	VAS=0	VAS 1-19	VAS 20-49	VAS 50-74	VAS≥75	Brak leczenie	127 656	38 680 (30,3)	55 837 (43,8)	23 117 (18,1)	7469 (5,9)	2462 (1,9)	7 (0–20)	-	Jakakolwiek terapia	142 272	19 250 (13,5)	61 794 (43,4)	38 930 (27,4)	15 634 (11,0)	6664 (4,7)	16 (5–35)	6,2 (6,1;6,4) [$<0,001$]
terapia	Liczba dni (%)						Mediana VAS [percentyle 25-75]	Średnia różnica w skali VAS [95% CI]*																																	
	łącznie	VAS=0	VAS 1-19	VAS 20-49	VAS 50-74	VAS≥75																																			
Brak leczenie	127 656	38 680 (30,3)	55 837 (43,8)	23 117 (18,1)	7469 (5,9)	2462 (1,9)	7 (0–20)	-																																	
Jakakolwiek terapia	142 272	19 250 (13,5)	61 794 (43,4)	38 930 (27,4)	15 634 (11,0)	6664 (4,7)	16 (5–35)	6,2 (6,1;6,4) [$<0,001$]																																	

Flutixon NasaI® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki badania									Wnioski
OAH lub INAH	39 736	5019 (12,6)	17 035 (42,9)	11 004 (27,7)	4562 (11,5)	2116 (5,3)	16 (5–37)	7,9 (7,7;8,1) [$<0,001$]	
INCS	22 577	3819 (16,9)	11 073 (49,0)	5325 (23,6)	1694 (7,5)	666 (2,9)	12 (4–27)	2,2 (1,9;2,5) [$<0,001$]	
Azelastyna/flutykazon	12,755	2179 (17,1)	5903 (46,3)	3305 (25,9)	1101 (8,6)	267 (2,1)	13 (4–28)	1,5 (1,1;1,9) [$<0,001$]	
INCS+OAH	23 600	2832 (12,0)	9953 (42,2)	6701 (28,4)	2805 (11,9)	1309 (5,5)	17 (6–38)	8,5 (8,1;8,8) [$<0,001$]	
Azelastyna/flutykazon + inne	22 204	3021 (13,6)	9789 (44,1)	6590 (29,7)	2170 (9,8)	634 (2,9)	16 (5–31)	3,5 (3,2;3,8) [$<0,001$]	
INCS+OAH+inne	18 111	1548 (8,5)	7374 (40,7)	6227 (34,4)	2159 (11,9)	803 (4,4)	20 (9–37)	8,1 (7,7;8,5) [$<0,001$]	
Jakiegokolwiek doustne sterydy	2457	145 (5,9)	415 (16,9)	939 (38,2)	622 (25,3)	336 (13,7)	40 (21–59)	15,0 (14,1;15,9) [$<0,001$]	
Inne	220	6 (2,7)	62 (28,2)	71 (32,3)	47 (21,4)	34 (15,5)	37 (15–64)	-	

*Dla porównania danej terapii vs brak leczenia.

Dni, podczas których stosowano monoterapię pojedynczym lekiem obejmowały OAH lub INAH (39 736 dni; 14,7%), INCS (22 577 dni; 8,4%) lub azelastynę/flutykazon (12 755 dni; 4,7%). Dni z leczeniem skojarzonym obejmowały INCS + OAH (23 600 dni; 8,7%), INCS + OAH + inne leki (18 111 dni; 6,7%) i azelastynę/flutykazon + inne leki (22 204 dni; 8,2%).

Tabela 103. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – skorygowane średnie różnice w skali analogowo-wizualnej (VAS) w zakresie globalnych objawów alergii (95% przedziały ufności) [wartości p] [29].

terapia	INCS	OAH lub INAH	Azelastyna/flutykazon + inne	INCS+OAH	INCS+OAH + inne	Jakiegokolwiek doustny steryd
INCS	0,8 (-0,1;1,6) [$p=0,070$]	-	-	-	-	-
OAH lub INAH	4,1 (3,3;4,9) [$p<0,001$]	4,2 (3,5;4,8) [$p<0,001$]	-	-	-	-
Azelastyna/flutykazon + inne	5,1 (4,5;5,8) [$p<0,001$]	0,7 (0;1,5) [$p=0,060$]	0,9 (0,3;1,5) [$p=0,002$]	-	-	-
INCS+OAH	6,5 (5,3;7,6) [$p<0,001$]	6,3 (5,8;6,7) [$p<0,001$]	3,9 (3,4;4,4) [$p<0,001$]	2,7 (1,9;3,5) [$p<0,001$]	-	-
INCS+OAH + inne	5,7 (5,1;6,3) [$p<0,001$]	7,5 (6,9;8,2) [$p<0,001$]	5,9 (5,3;6,5) [$p<0,001$]	4,0 (2,8;5,1) [$p<0,001$]	-0,2 (-1,0;0,7) [$p=0,690$]	-

Kluczowe wyniki badania							Wnioski
Jakikolwiek doustny steryd	13,5 (11,8;15,2) [p<0,001]	10,7 (9,4;12,0) [p<0,001]	10,4 (0,8;11,9) [p<0,001]	9,7 (8,3;11,2) [p<0,001]	5,8 (4,4;7,2) [p<0,001]	5,4 (4,0;6,7) [p<0,001]	
Najniższe mediany nasilenia objawów choroby w skali VAS (7 mm/100 mm) odnotowano dla dni bez żadnego leczenia, a następnie dla dni podczas terapii INCS (12/100) lub azelastyną/flutykazonem (13/100). Najwyższe mediany odnotowano podczas stosowania doustnych sterydów (40/100) i INCS + OAH + inne (20/100). W dostosowanych modelach azelastyna/flutykazon i INCS wykazały najniższą średnią różnicę w VAS w porównaniu z brakiem leczenia. Najwyższą średnią różnicę stwierdzono dla doustnych sterydów, będąc jedyną różnicą wyższą niż minimalna, kliniczna istotna różnica. Ponadto stosowanie azelastyny/flutykazonu wiązało się z niższymi skorygowanymi średnimi objawami alergii globalnej w skali VAS niż wszystkie inne schematy leczenia (nawet, jeśli bez istotnych różnic w porównaniu z INCS). Różnice te były wyższe niż minimalna klinicznie istotna różnica w porównaniu z doustnymi sterydami. Stosowanie doustnych sterydów wiązało się z wyższymi skorygowanymi średnimi objawami alergii w globalnej ocenie VAS niż wszystkie inne schematy leczenia. W przypadku oceny w skali VAS objawów nosowych, VAS ocznych i VAS wpływu na prac® wyniki były podobne do globalnych wyników w skali VAS. Najniższe średnie różnice w VAS zaobserwowano dla azelastyny/flutykazonu i INCS, podczas gdy najwyższe zaobserwowano dla INCS + OAH (samodzielnie lub z dodatkowymi lekami) i doustnych sterydów. Im wyższy współczynnik OR, tym większe prawdopodobieństwo, że dana klasa leków była stosowana w leczeniu skojarzonym. Azelastyna/flutykazon to klasa leków o najniższym prawdopodobieństwie stosowania w leczeniu skojarzonym (OR = 0,75; 95% CI = 0,71–0,80; tj. zastosowania azelastyny/flutykazonu wiązało się z 25% spadkiem prawdopodobieństwa stosowania w leczeniu skojarzonym), a następnie OAH (OR = 0,78; 95% CI = 0,75–0,81), INCS (OR = 0,90; 95% CI = 0,86–0,93), inne leki na nieżyt nosa (OR = 1,40; 95% CI = 1,33–1,48), INAH (OR = 2,41; 95% CI = 2,07–2,81) i doustne sterydy (OR = 7,26; 95% CI = 5,86–9,01).							
Tabela 104. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa — prawdopodobieństwo, że dana klasa leków będzie stosowana w leczeniu skojarzonym w porównaniu do pozostałych klas leków [29].							
Terapia		OR [95% CI] , wartość p					
Azelastyna/flutykazon		0,75 (0,71–0,80) [p<0,001]					
OAH		0,78 (0,75–0,81) [p<0,001]					
INCS		0,90 (0,86–0,93) [p<0,001]					
Inne leki na nieżyt nosa		1,40 (1,33–1,48) [p<0,001]					
INAH		2,41 (2,07–2,81) [p<0,001]					
Doustne sterydy		7,26 (5,86–9,01) [p<0,001]					

Flutixon NasaI® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki badania					Wnioski		
Szeregując terapie od najlepszej do najgorszej zidentyfikowani (i) brak stosowania leków, (ii) monoterapię z INCS lub azelastyną/flutykazonem, (iii) leczenie skojarzone z azelastyną/flutykazonem, (iv) monoterapię OAH i leczenie skojarzone INCS oraz (v) doustne sterydy. Zaobserwowano, że różnice w medianie globalnych objawów alergii VAS (w porównaniu do „braku leczenia”) były niższe niż minimalna klinicznie istotna różnica dla INCS, azelastyny/flutykazonu i azelastyny/flutykazonu + inne leki dla wszystkich dni. Z drugiej strony, OAH, leczenie skojarzone INCS i doustne sterydy miały różnicę wyższą niż minimalna, klinicznie istotna przez 7–15 dni. Są to jednak różnice niekorygowane.							
Wyniki z referencji [28]							
W referencji [28] oceniono tygodnie, w których pacjenci odpowiadali na kwestionariusz MASK-air we wszystkie dni. Ograniczono nasze analizy do danych dostarczonych między styczniem a czerwcem, aby objąć sezony pylenia w różnych ocenianych krajach. Przeanalizowano objawy za pomocą wizualnych skal analogowych (VAS) i połączonego wyniku objawów i leków (CSMS), wykonując stratyfikowane analizy według tygodniowych poziomów przestrzegania zaleceń. Przestrzeganie leków (ang. adherence) obliczono jako odsetek dni, w których pacjenci zgłaszali stosowanie leków na nieżyt nosa.							
Oceniliśmy łącznie 8212 pełnych tygodni raportowanych przez 1361 użytkowników MASK-air zgłaszających co najmniej 1 dzień stosowania leków na nieżyt nosa. Obejmowało to 1216 użytkowników zgłaszających co najmniej 1 dzień stosowania OAH (7405 tygodni), 630 użytkowników zgłaszających co najmniej 1 dzień stosowania INCS (4090 tygodni) i 316 użytkowników zgłaszających co najmniej 1 dzień stosowania azelastyny/flutykazonu (2334 tygodnie). Średni wiek uczestników wynosił 40,5 roku (SD = 13,8). W przypadku analiz wrażliwości oceniono 11 389 tygodni (1794 użytkowników) z maksymalnie 1 dniem brakującego raportowania w aplikacji MASK-air i 1283 miesiące (484 użytkowników) z maksymalnie 4 dniami brakujących danych.							
Tabela 105. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – Przestrzeganie zaleceń u pacjentów, którzy zgłosili kiedykolwiek stosowanie leków na nieżyt nosa w pełnych tygodniach (tygodnie ze wszystkimi dniami raportowania w aplikacji MASK-air) [28].							
	Wszystkie leki na nieżyt	OAH	INCS	Produkt złożony azelastyna/flutykazon	Wielkość efektu		
					OAH vs INCS	OAH vs azelastyna/flutykazon	INCS vs azelastyna/flutykazon
Klasa przestrzegania zaleceń, Liczba tygodni (%)							
0%	2362 (28,8)	2992 (40,4)	1862 (45,5)	1235 (52,9)	0,10	0,25	0,15
1-40%	838 (10,2)	816 (11,0)	356 (8,7)	176 (7,5)	0,08	0,12	0,04
41-80%	895 (10,9)	748 (10,1)	398 (9,7)	182 (7,8)	0,01	0,08	0,07
>80%	4117 (50,1)	2849 (38,5)	1474 (36,0)	741 (31,7)	0,05	0,14	0,09
Mediana tygodniowego nasilenia objawów nosowych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń– mediana (IQR)							
0%	4 (13)	6 (15)	10 (20)	11 (19)	0,33	0,41	0,07
1-40%	9 (18)	11 (19)	14 (18)	11 (16)	0,19	0	0,21
41-80%	11 (17)	13 (21)	16 (22)	14 (20)	0,21	0,04	0,18
>80%	15 (24)	16 (25)	14 (19)	14 (25)	0,13	0,14	0
Maksymalna wartość tygodniowego nasilenia objawów nosowych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń– mediana (IQR)							
0%	11 (24)	14 (25)	19 (32)	20 (27)	0,27	0,33	0,05

Kluczowe wyniki badania								Wnioski
1-40%	26 (32)	28 (34)	28 (35)	25 (28)	0	0,14	0,14	
41-80%	26 (36)	29 (38)	31 (36)	25 (38)	0,08	0,16	0,25	
>80%	27 (37)	30 (37)	23 (32)	27 (37)	0,29	0,20	0,09	
Mediana tygodniowego nasilenia objawów ocznych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń– mediana (IQR)								
0%	0 (7)	0 (8)	3 (13)	3 (10)	0,95	0,95	0	
1-40%	3 (10)	4 (12)	6 (13)	4 (14)	0,26	0	0,26	
41-80%	5 (13)	7 (19)	7 (18)	4 (14)	0,05	0,31	0,35	
>80%	7 (20)	8 (20)	7 (19)	5 (15)	0,09	0,30	0,22	
Maksymalna wartość tygodniowego nasilenia objawów ocznych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń– mediana (IQR)								
0%	5 (17)	6 (19)	9 (24)	7 (21)	0,27	0,10	0,17	
1-40%	13 (26)	15 (27)	15 (28)	9 (26)	0	0,38	0,40	
41-80%	13 (30)	18 (36)	16 (38)	10 (31)	0,12	0,44	0,31	
>80%	16 (34)	19 (37)	15 (30)	14 (31)	0,20	0,24	0,05	
Mediana tygodniowego CSMS według klasy przestrzegania zaleceń– mediana (IQR)								
0%	3,4 (9,1)	5,1 (11,1)	7,0 (13,6)	8,8 (13,6)	0,24	0,41	0,18	
1-40%	6,6 (11,1)	8,0 (12,0)	9,2 (12,4)	9,9 (13,9)	0,14	0,21	0,08	
41-80%	9,3 (12,7)	10,5 (14,9)	12,7 (15,5)	12,5 (14,2)	0,22	0,39	0,18	
>80%	12,8 (16,2)	13,4 (17,4)	13,2 (14,0)	14,7 (17,0)	0,02	0,08	0,07	
Maksymalna wartość CSMS według klasy przestrzegania zaleceń– mediana (IQR)								
0%	7,1 (14,0)	9,2 (15,7)	12,2 (19,2)	13,7 (16,7)	0,25	0,39	0,12	
1-40%	16,4 (17,9)	17,5 (19,4)	18,7 (22,2)	18,8 (19,4)	0,09	0,10	0,01	
41-80%	17,8 (20,5)	20,6 (24,7)	20,8 (25,1)	21,7 (21,6)	0,01	0,07	0,06	
>80%	20,2 (23,9)	22,0 (25,6)	19,0 (19,7)	22,4 (23,9)	0,19	0,02	0,22	
CSMS (ang. combined symptom-medication Score)- połączony wynik objawowo-lekowy.								
W głównej analizie uwzględniającej pełne tygodnie raportowania danych zaobserwowano, że przestrzeganie zaleceń dotyczących jakiegokolwiek leku na nieżyt nosa (tj. stosowanie jakiegokolwiek leku na nieżyt nosa > 80% dni) miało miejsce w 50,1% tygodni. Biorąc pod uwagę klasy leków, przestrzeganie zaleceń zaobserwowano w niższej częstotliwości tygodni, od 31,7% dla azelastyny/flutykazonu do 38,5% (OAH). Podobne wyniki zaobserwowano, biorąc pod uwagę tygodnie z 6 lub 7 dniami raportowania lub danymi miesięcznymi. Ogólnie rzecz biorąc, mediana i maksymalne poziomy nasilenia objawów choroby VAS i CSMS wzrosły od braku przestrzegania do pełnego przestrzegania zaleceń. Oznacza to, że wyższe poziomy przestrzegania zaleceń były powiązane z wyższymi poziomami VAS i CSMS. Jedyne wyjątek dotyczył INCS: przestrzeganie tej klasy leków było często powiązane z niższymi maksymalnymi poziomami VAS i CSMS niż częściowe przestrzeganie zaleceń. Podobne wzorce obserwowano przy rozważaniu poszczególnych INCS, mianowicie furoinianu flutykazonu i mometazonu. W rzeczywistości, przez tygodnie częściowego przestrzegania, stosowania azelastyny/flutykazonu było powiązane z niższymi zgłaszanymi maksymalnymi poziomami VAS w zakresie objawów nosowych niż INCS, podczas gdy przez tygodnie z wysokim przestrzeganiem, różnice te były mniejsze. W przypadku objawów ocznych, stosowanie azelastyny/flutykazonu było powiązane z niższymi poziomami VAS w zakresie objawów ocznych niż furoinianu flutykazonu lub mometazonu dla wszystkich kategorii przestrzegania zaleceń.								

Kluczowe wyniki badania				Wnioski		
Tabela 106. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – Przestrzeganie zaleceń u pacjentów, którzy zgłosili kiedykolwiek stosowanie leków na nieżyt nosa w pełnych tygodniach (tygodnie ze wszystkimi dniami raportowania w aplikacji MASK-air) [28].						
	Furoinian flutykazonu	Mometazon	Produkt złożony azelastyna/flutykazon	Wielkość efektu		
				Furoinian flutykazonu vs mometazon	Furoinian flutykazonu vs azelastyna/flutykazon	Mometazon vs azelastyna/flutykazon
Klasa przestrzegania zaleceń, Liczba tygodni (%)						
0%	686 (56,0)	1166 (48,5)	1235 (52,9)	0,15	0,06	0,09
1-40%	94 (7,7)	181 (7,5)	176 (7,5)	0,01	0,01	0
41-80%	122 (10,0)	206 (8,6)	182 (7,8)	0,05	0,08	0,03
>80%	324 (26,4)	852 (35,4)	741 (31,7)	0,20	0,12	0,08
Mediana tygodniowego nasilenia objawów nosowych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń– mediana (IQR)						
0%	9 (21)	12 (19)	11 (19)	0,23	0,14	0,07
1-40%	11 (17)	16 (20)	11 (16)	0,37	0	0,38
41-80%	13 (23)	19 (23)	14 (20)	0,40	0,09	0,31
>80%	13 (26)	15 (18)	14 (25)	0,13	0,06	0,07
Maksymalna wartość tygodniowego nasilenia objawów nosowych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń– mediana (IQR)						
0%	19 (36)	21 (28)	20 (27)	0,09	0,04	0,05
1-40%	31 (41)	28 (32)	25 (28)	0,12	0,24	0,15
41-80%	29 (54)	34 (36)	25 (38)	0,20	0,17	0,38
>80%	24 (41)	24 (28)	27 (37)	0	0,11	0,14
Mediana tygodniowego nasilenia objawów ocznych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń– mediana (IQR)						
0%	4 (12)	4 (12)	3 (10)	0	0,15	0,15
1-40%	5 (15)	5 (13)	4 (14)	0	0,15	0,15
41-80%	7 (21)	5 (20)	4 (14)	0,22	0,35	0,15
>80%	7 (25)	6 (14)	5 (15)	0,10	0,22	0,12
Maksymalna wartość tygodniowego nasilenia objawów ocznych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń– mediana (IQR)						
0%	10 (24)	9 (21)	7 (21)	0,04	0,20	0,17
1-40%	18 (26)	14 (33)	9 (26)	0,21	0,54	0,34
41-80%	17 (45)	14 (39)	10 (31)	0,14	0,35	0,23
>80%	20 (43)	12 (24)	14 (31)	0,37	0,26	0,12
Dni bez dobrej kontroli nasilenia objawów nosowych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń – N (%)						

Kluczowe wyniki badania							Wnioski
0%	1310 (27,3)	2543 (31,2)	2436 (28,2)	0,09	0,02	0,07	
1-40%	202 (30,7)	478 (37,7)	386 (31,3)	0,15	0,01	0,13	
41-80%	298 (34,9)	662 (45,9)	433 (34,0)	0,22	0,02	0,24	
>80%	782 (34,5)	2093 (35,1)	2068 (39,9)	0,01	0,11	0,10	
Dni bez dobrej kontroli nasilenia objawów ocznych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń – N (%)							
0%	781 (16,3)	1387 (17,0)	1118 (13,7)	0,02	0,07	0,09	
1-40%	132 (20,1)	261 (20,6)	225 (18,3)	0,01	0,05	0,06	
41-80%	233 (27,3)	363 (25,2)	259 (20,3)	0,05	0,16	0,12	
>80%	702 (31,0)	1193 (20,0)	1099 (21,2)	0,25	0,22	0,03	
Liczba dni współleczenia według klasy przestrzegania zaleceń– N (%)							
1-40%	80 (62,0)	252 (54,8)	131 (52,0)	0,15	0,20	0,06	
41-80%	316 (66,1)	826 (49,6)	341 (46,4)	0,34	0,40	0,06	
>80%	1342 (60,7)	5846 (50,3)	3117 (61,4)	0,21	0,01	0,22	
Biorąc pod uwagę tygodnie z przestrzeganiem zaleceń, 41,2% dni z przyjmowaniem leków na nieżyt nosa (dowolnego typu) obejmowało przyjmowanie jednocześnie innych leków. Ten odsetek wynosił 51,4% dla OAH, 56,8% dla INCS i 61,4% dla azelastyny/flutykazonu. W tygodniach z częściowym przestrzeganiem zaleceń, z wyjątkiem INCS, leki były stosowane w leczeniu skojarzonym w niższych proporcjach dni: 35,6% dla OAH i 47,8% dla azelastyny/flutykazonu. Spójne wyniki zaobserwowano w analizach wrażliwości uwzględniających dane z tygodni z 6 lub 7 dniami lub miesiący z maksymalnie czterema brakującymi dniami.							
Tabela 107. Ocena skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon oraz innych opcji leczenia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – częstotliwość dni z niewystarczającą kontrolą (VAS > 20 mm) i dni przyjmowania leków skojarzonych w zależności od klasy przestrzegania zaleceń lekarskich w tygodniach, w których zgłaszano wszystkie dni stosowania maski tlenowej [28].							
	OAH	INCS	Produkt złożony azelastyna/flutykazon	Wielkość efektu			
				OAH vs INCS	OAH vs azelastyna/ flutykazon	INCS vs azelastyna/ flutykazon	
Dni bez dobrej kontroli nasilenia objawów nosowych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń – N (%)							
0%	4177 (19,9)	3836 (29,4)	2436 (28,2)	0,22	0,19	0,03	
1-40%	1797 (31,5)	871 (35,0)	386 (31,3)	0,07	0,01	0,08	
41-80%	1842 (35,2)	1114 (40,0)	433 (34,0)	0,10	0,03	0,12	
>80%	8404 (42,1)	3531 (34,2)	2068 (39,9)	0,16	0,04	0,12	
Dni bez dobrej kontroli nasilenia objawów ocznych w skali VAS według klasy przestrzegania zaleceń – N (%)							
0%	2488 (11,9)	2347 (18,0)	1118 (13,7)	0,17	0,05	0,12	
1-40%	965 (16,9)	477 (19,1)	225 (18,3)	0,06	0,04	0,02	

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki badania							Wnioski
41-80%	1283 (24,5)	682 (24,5)	259 (20,3)	0	0,10	0,10	
>80%	5556 (27,9)	2476 (24,0)	1099 (21,2)	0,09	0,16	0,07	
Liczba dni współleczenia według klasy przestrzegania zaleceń– N (%)							
1-40%	332 (29,5)	310 (61,8)	131 (52,0)	0,66	0,46	0,20	
41-80%	1143 (37,9)	961 (60,2)	341 (46,4)	0,45	0,17	0,28	
>80%	10 011 (51,4)	5737 (56,8)	3117 (61,4)	0,11	0,20	0,09	

ANN – alergiczny nieżyt nosa; INAH – donosowe leki antyhistaminowe; INCS – donosowe kortykosteroidy; OAH – doustne leki antyhistaminowe; VAS – wizualna skala analogowa (od 0 do 100 mm); CSMS (ang. combined symptom-medication Score)- połączony wynik objawowo-lekowy.

17.6. CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne bez meta-analizy [15]-[18], w których uwzględniono ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Charakterystyka i wyniki z ww. opracowań wtórnych zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 108. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy			
Klimek i wsp. 2021 [15] Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu alergicznego nieżytu nosa. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Cochrane do 14 maja 2020 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji; - nie stosowano ograniczeń co do daty publikacji. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania dotyczące zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, w tym nasilenia objawów nosowych, ocznych, czasu rozpoczęcia działania leku, czasu do uzyskania kontroli choroby, jakości życia związanej ze zdrowiem i profilu bezpieczeństwa; - badania pierwotne dowolnej fazy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania in vitro, badanie nieopublikowane w języku angielskim;	Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 16 badań. Wyniki uwzględnionych w opracowaniu badań skazują, że zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z ANN wiąże się z: - o 44–64% większą poprawą objawów nosowych w porównaniu z lekami porównawczymi (monoterapią flutykazonem lub azelastyną) w kluczowych badaniach klinicznych; - przewagą nad monoterapią flutykazonem lub azelastyną w przypadku wszystkich indywidualnych objawów nosowych. Wśród pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna redukcja objawów nosowych ($\geq 50\%$ redukcja w refleksywnym całkowitym wyniku objawów nosowych, zgodnie z definicją w tym badaniu), osoby leczone azelastyną/flutykazonem osiągnęły ten próg do 3 dni wcześniej w porównaniu z flutykazonem w monoterapii i do 5 dni wcześniej w porównaniu z azelastyną w monoterapii. Całkowite lub prawie całkowite wyeliminowanie objawów (tj. redukcja wszystkich wyników objawów nosowych do ≤ 1) zaobserwowano u pacjentów leczonych azelastyną/flutykazonem do 5 dni szybciej niż u pacjentów leczonych flutykazonem ($p = 0,033$) i do 7 dni szybciej niż u pacjentów leczonych azelastyną ($p < 0,001$); - większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 30, ≥ 50, ≥ 60, ≥ 75 i $\geq 90\%$ redukcję całkowitego refleksywnego wyniku objawów nosowych, co nastąpiło o kilka dni szybciej niż w przypadku któregośkolwiek z aktywnych komparatorów; - skuteczną i szybką redukcją objawów ANN od wartości początkowej do $23,4 \pm 20,3$ mm do końca leczenia, redukcją o $50,4 \pm 26,1$ mm, która była istotna ($p < 0,001$) od pierwszego dnia i utrzymywała się do ostatniego dnia, w ogólnoeuropejskim,

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		- publikacje przeglądowe, abstrakty konferencyjne, badanie nieuwzględniające oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji; - dane specyficzne dla danego kraju z badań wielośrodkowych, za wyjątkiem badania Kaulsay i wsp. Nie przeprowadzono meta-analizy z uwagi na różnice w typach badań (kliniczne vs obserwacyjne).	wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym oceniono skuteczność azelastyny/flutykazonu u 2988 pacjentów z ANN w rutynowej praktyce klinicznej, przy użyciu wizualnej skali analogowej; - ze znaczną poprawą progu węchowego, dyskryminacją i wynikami identyfikacji oraz objawami w wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym 47 pacjentów z utrzymującym się ANN w czasie. Ponadto zaobserwowano istotną interakcję między nasileniem ANN a funkcją węchową i wizualną skalą analogową - znacznym obniżeniem średniego całkowitego wyniku objawów ocznych od wartości wyjściowych w meta-analizie; w porównaniu z flutykazonem ($-3,2$ w porównaniu z $-2,8$; $p = 0,003$) lub placebo ($-3,2$ w porównaniu z $-1,8$; $p < 0,001$). Odpowiada to różnicom wynoszącym odpowiednio 27, 23 i 15% w przypadku azelastyny/flutykazonu, flutykazonu i placebo. Należy zauważyć, że efekt ten potwierdzono również w badaniu porównującym azelastynę/flutykazon z dostępnymi w sprzedaży monoterapiami flutykazonem i azelastyną; - badanie randomizowane przeprowadzone na 450 dorosłych osobach narażonych na pyłki ambrozji w komorze narażenia środowiskowego wykazało, że leczenie sprayem do nosa z azelastyną doprowadziło do znaczącej, 45% redukcji całkowitego wyniku objawów nosowych w stosunku do wartości wyjściowych, począwszy od 15 minut po podaniu i utrzymując się przez cały okres 8-godzinnej ekspozycji na alergen; - istotną statystycznie poprawą ogólnego wyniku RQLQ w porównaniu z placebo wśród pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego sezonowym ANN. W 1-rocznym randomizowanym, otwartym, kontrolowanym aktywnie badaniu równoległym 612 pacjentów z przewlekłym ANN lub niealergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, pacjenci otrzymywali jedną dawkę aerozolu azelastyny/flutykazonu do każdego nozdrza dwa razy dziennie lub 2 dawki aerozolu flutykazonu do każdego nozdrza raz dziennie. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem była niska zarówno w przypadku azelastyny/flutykazonu (9,4%), jak i flutykazonu (11,1%), bez dowodów na późne występowanie działań niepożądanych. Żadne wyniki nie wykluczałyby długotrwałego (52 tygodnie) stosowania azelastyny/flutykazonu w leczeniu ANN. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: ból głowy (4,3%) w przypadku flutykazonu i zaburzenia smaku (2,5%) w przypadku azelastyny/flutykazonu. Nie zaobserwowano zauważalnego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych po 12 miesiącach ciągłego leczenia azelastyną/flutykazonem ($-0,08 \pm 5,5$ mcg/dl) lub propionianem flutykazonu ($-1,04 \pm 5,0$ mcg/dl). W rzeczywistych, ogólnoeuropejskich badaniach Klimek i wsp. leczenie azelastyną/flutykazonem było dobrze tolerowane, a $<1\%$ z prawie 3000 leczonych pacjentów zgłosiło zdarzenia/działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były dysgeusia ($n = 4$), nudności ($n = 3$), kichanie ($n = 3$) i dyskomfort nosa ($n = 3$). Nieżyt nosa, ból w miejscu aplikacji i krwawienie z nosa zgłosiło również 2 pacjentów. W nieinterwencyjnym badaniu Kaulsay i współpracowników obejmującym 53 pacjentów, 1 pacjent zgłosił zmęczenie, a 1 pacjent zgłosił sedację.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			Podsumowując, leczenie ANN za pomocą produktu złożonego azelastyna/flutykazon skutkuje skuteczną, długotrwałą ulgą w objawach nosowych i ocznych oraz szybszym początkiem działania i czasem do opanowania objawów w porównaniu z donosową azelastyną lub propionianem flutykazonu. Długotrwałe stosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon było bezpieczne, z korzyściami u dzieci, dorosłych i dorosłych w wieku ≥ 65 lat. Inne opcje leczenia, w tym propionian flutykazonu i azelastyna podawane samodzielnie lub połączenie donosowych kortykosteroidów i doustnego leku przeciwhistaminowego, nie zapewniają takiego samego poziomu skuteczności jak produkt złożony azelastyna/flutykazon pod względem szybkiej i długotrwałej ulgi w całym kompleksie objawów ANN. Ponadto produkt złożony azelastyna/flutykazon znacząco poprawia jakość życia pacjenta.
Klimek i wsp. 2016 [16] Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena afektywności praktycznej stosowania różnych terapii, a w szczególności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i typu badania. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania pierwotne dotyczące zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu alergicznego nieżyty nosa w rzeczywistej praktyce klinicznej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - artykuły przeglądowe, publikacje bez dostępnego abstraktu, badania nieopublikowane w języku angielskim, badania RCT, badania socjoekonomiczne, publikacje nieuwzględniające farmakoterapii.	Kryteria włączenia do przeglądu spełniły 23 badania. Z uwagi na cel analizy skupiono się na omówieniu wyników dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon, przedstawionych w opracowaniu Aby terapia została zarejestrowana w leczeniu ANN musi wykazać znacznie większe redukcję objawów choroby niż placebo, w badaniu randomizowanym, co oceniono w badaniu RCT. Dostępnych jest wiele badań RCT kontrolowanych placebo, dotyczącym zastosowania terapii donosowych w leczeniu ANN, natomiast badania z rzeczywistej praktyki klinicznej są rzadko publikowane, co wprowadza stronniczość wynikającą z niedoboru odpowiednich badań przeprowadzonych w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Stanowi to zasadniczą lukę w wiedzy na temat porównawczej skuteczności różnych metod leczenia ANN przepisanych w ramach rutynowej opieki klinicznej. Produkt złożony azelastyna/flutykazon to nowa klasa leczenia ANN. Dowody potwierdzające jego stosowanie obejmują dobrze zaprojektowane badania RCT a także po pragmatyczne długoterminowe badania i wreszcie dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. Program rozwoju klinicznego dla wnioskowanej interwencji obejmował 8 badań, w tym badania RCT uwzględniające porównania względem monoterapii flutykazonem czy azelastyną. Zastosowani azelastyny/flutykazonu zmniejszyły średni całkowity wynik objawów nosowych (rTNSS) od wartości początkowej (-5,7) w znacznie większym stopniu niż flutykazon (-5,1, $P < 0,001$) i azelastyna (-4,4, $P < 0,001$). Azelastyna/flutykazon miała szybki początek działania (30 minut), a objawy były kontrolowane na kilka dni wcześniej niż w przypadku monoterapii flutykazonem czy azelastyną. Skuteczność azelastyny/flutykazonu została oceniona w dużych, międzynarodowych badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych w Niemczech, Szwecji, Norwegii i Danii. Skuteczność azelastyny/flutykazonu obserwowana w rzeczywistej praktyce klinicznej przewyższa tę stwierdzoną w badaniach RCT. Pacjenci leczeni za pomocą wnioskowanej interwencji w rutynowej praktyce klinicznej doświadczają szybkiej i trwałej kontroli objawów ANN, przy czym 1 na 2 pacjentów cieszy się uczuciem dobrze kontrolowanej choroby już po 3 dniach terapii, a wszyscy pacjenci osiągają kontrolę średnio w ciągu 1 tygodnia.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			Azelastyna/flutykazon zapewnia to, czego chcą pacjenci, na co dzień (tj. kontrolę objawów) i obecnie stanowi najskuteczniejszą dostępną opcję farmakologiczną w leczeniu ANN. Podsumowując, terapia azelastyną flutykazonem okazała się dwukrotnie skuteczniejsza niż INCS, co oceniono w badaniu RCT, i zapewnia szybką kontrolę objawów w rzeczywistej praktyce klinicznej, niezależnie od fenotypu ANN, nasilenia objawów czy wieku pacjenta. Wnioskowana interwencja nie tylko upraszcza sposób, w jaki ANN może być leczona w rutynowej opiece klinicznej, ale także przewyższa oczekiwania wynikające z danych RCT, co czyni go lekiem pierwszego wyboru w prawdziwym życiu.
Klimek i wsp. 2015 [17] Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena bezpieczeństwa produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu alergicznego nieżytu nosa. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do produktu złożonego azelastyna/flutykazon. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania pierwotne dotyczące zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu alergicznego nieżytu nosa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - artykuły przeglądowe, publikacje niedotyczące zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon.	Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 8 badań. Produkt złożony azelastyna/flutykazon zapewnia wiele zalet w zakresie skuteczności w porównaniu z INCS i donosowym lekiem przeciwhistaminowym, ale bez wad w zakresie bezpieczeństwa. Korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji potwierdza również jego rejestracja do stosowania również u dzieci w USA. Bezpieczeństwo produktu złożonego azelastyna/flutykazon zostało potwierdzone w dużym badaniu otwartym w Indiach, kilku podwójnie zaślepionych, randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych w USA, a także w badaniu w warunkach rzeczywistych przeprowadzonym w Niemczech i krajach nordyckich. Dzięki dostępności produktu złożonego azelastyna/flutykazon w Europie, USA, Kanadzie i krajach rozwijających się, takich jak Meksyk i Brazylia, liczba dowodów na bezpieczeństwo tego produktu będzie się dalej zwiększać. Wnioskowana interwencja zdaniem autorów opracowania stanowi pierwszy prawdziwy postęp terapeutyczny w leczeniu ANN od czasu wprowadzenia INCS wiele dekad temu. Ma on prawdziwy potencjał, aby zmienić sposób leczenia tej choroby, upraszczając schematy leczenia ANN do pojedynczego wdechu do każdego nozdrza dwa razy dziennie. Pacjenci odniosą korzyści wynikające z większej redukcji nasilenia objawów choroby (lub nawet całkowitej ulgi w objawach) z pewnością, że bezpieczeństwo produktu złożonego azelastyna/flutykazon zostało niezbitnie udowodnione. Brakuje długoterminowych badań oceniających wpływ analizowanej interwencji na wzrost, ale ponieważ długotrwałe stosowanie donosowego flutykazonu wiązało się z brakiem istotnych niekorzystnych skutków w zakresie wzrostu i gęstości mineralnej kości, wydaje się wysoce nieprawdopodobne, aby produkt złożony azelastyna/flutykazon wykazywał taki wpływ – tym bardziej, że maksymalna zatwierdzona dawka dzienna jest dwa razy niższa niż w przypadku konwencjonalnych aerozoli donosowych flutykazonu. Jego skuteczność w łagodzeniu dysfunkcji węchowej (OD) wywołanej przez ANN jest obecnie oceniana. Wstępne dane dotyczące 47 pacjentów z umiarkowanym/ciężkim uporczywym ANN wykazały, że produkt złożony azelastyna/flutykazon zapewniał skuteczne leczenie OD (ocenione za pomocą patyczków Sniffin') i kontrolę objawów (ocenione za pomocą prostej wizualnej skali analogowej) w warunkach rzeczywistych. Jest to ważne odkrycie, ponieważ OD jest jednym z najbardziej istotnych objawów u pacjentów z przewlekłym ANN (związany z pogorszeniem jakości życia), ale opcje leczenia OD są rzadko

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			omawiane w badaniach klinicznych. Produkt złożony azelastyna/flutykazon może również okazać się korzystny dla pacjentów z różnymi postaciami niealergicznego nieżytu nosa (np. niealergicznego eozynofilowego nieżytu nosa). Należy zbadać zastosowania MP29-02 w przypadku innych schorzeń nosa (w przypadku których kortykosteroidy są już rutynowo stosowane), takich jak przewlekłe zapalenie zatok przynosowych i polipy nosa. Pozytywny wpływ produktu złożonego azelastyna/flutykazon na pacjentów z współistniejącą astmą został niedawno wykazany w badaniu społeczno-ekonomicznym niedawno zaprezentowanym na EAACI. Badanie to wykazało, że w przypadku osób z astmą i nieżytem nosa zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon wiąże się z niższymi kosztami związanymi z astmą w porównaniu z sekwencyjną donosową terapią antyhistaminową/INCS, szczególnie w odniesieniu do kosztów aptecznych, co sugeruje zmniejszone stosowanie leków na astmę u tych pacjentów, co jest zastępczym wskaźnikiem efektu klinicznego. Obecnie trwają badania kliniczne w celu potwierdzenia tych danych społeczno-ekonomicznych. Podsumowując, autorzy opracowania wskazują, że produkt złożony azelastyna/flutykazon to pierwszy prawdziwy postęp terapeutyczny w ANN od czasu wprowadzenia INCS i ma potencjał, aby zmienić sposób leczenia tej choroby, upraszczając schematy leczenia ANN do pojedynczego wdechu do każdego nozdra dwa razy dziennie. Pacjenci odnoszą korzyści w postaci ulgi w objawach ANN w wyniku zastosowania azelastyny/flutykazonu w porównaniu z INCS, z dodatkową pewnością, że bezpieczeństwo tego produktu złożonego zostało potwierdzone w krótkim i długoterminowym okresie obserwacji, a także w rzeczywistej praktyce klinicznej.
Berger i wsp. 2015 [18] Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd aktualnie dostępnych aerozoli donosowych wskazanych w terapii podtrzymującej alergicznego nieżytu nosa w Stanach Zjednoczonych: donosowych leków przeciwhistaminowych (INAH), donosowych kortykosteroidów (INCS) oraz produktu złożonego azelastyna/flutykazon. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline w okresie od 2009 roku do września 2014 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania przeprowadzone w populacji pacjentów z sezonowym lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa, dotyczące zastosowania INAH, INSC lub produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w komercyjnie dostępnych dawkach i wskazaniach, w porównaniu z placebo; - badania, w których uczestniczyło ≥ 20 pacjentów, trwające ≥ 2 tygodnie w przypadku sezonowego alergicznego nieżytu nosa lub ≥ 4 tygodnie w	Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 20 badań, w tym 4 badania przeprowadzone w populacji pediatrycznej i 16 badań przeprowadzonych w populacji młodzieży i dorosłych. Badania przeprowadzone w populacji z całorocznym alergicznym nieżytem nosa obejmowały 1988 osób (381 dzieci, 1607 dorosłych); 1245 (190 dzieci, 1055 dorosłych) otrzymywało INCS przez 4–26 tygodni. Badania w populacji z sezonowym alergicznym nieżytem nosa były próbami 2-tygodniowymi i obejmowały 9629 osób (3081 dzieci, 6548 dorosłych). W tych badaniach 2451 osób (481 dzieci, 1970 dorosłych) otrzymywało INCS; 3001 (1116 dzieci, 1885 dorosłych) otrzymywało INAH, a 346 dorosłym osobom podawano produkt złożony azelastyna/flutykazon. Pozostali pacjenci otrzymywali placebo. <u>Z uwagi na cel analizy poniżej przedstawiono dane z przeglądu odnoszące się do wnioskowanej interwencji, czyli produktu złożonego azelastyna/flutykazon</u> Analiza tych danych pokazuje, że zarówno INAH, jak i INCS są skuteczne w leczeniu ANN u dzieci i dorosłych, poprzez redukcję objawów nosowych. Inne parametry również ulegały poprawie, w tym zmniejszenie objawów ocznych, zmniejszenie towarzyszących objawów oddechowych (np. zapalenie gardła, kaszel, śpywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła) i poprawa parametrów związanych z jakością życia i codziennym

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		przypadku całorocznego alergicznego nieżytu nosa; - badania, w których raportowano TNSS jako pierwsze lub drugorzędowy punkt końcowy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.	funkcjonowaniem. Ponadto obie klasy leków były dobrze tolerowane. Ogólnie rzecz biorąc, najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym było krwawienie z nosa i/lub subiektywne zgłoszenie podrażnienia nosa (np. strupy śluzówki, zaczerwienienie, pieczenie), które wystąpiły przy wszystkich rodzajach leczenia, w tym placebo, w poszczególnych badaniach, a w przypadku krwawienia z nosa nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między terapiami w odsetku pacjentów zgłaszających: INAH, 1,7–10%; INCS, 0,4–4%; produktem złożonym azelastyna/flutykazon, 1,5–3,0%; i placebo, 0,3–5%. Dysgeusia (gorzki smak) to działanie niepożądane związane z azelastyną podawaną donosowo. Zgłoszono je u około 4% do 5% osób, które otrzymywały produkt złożony azelastyna/flutykazon w badaniach klinicznych i występowały jako łagodne odchylenie od normy smaku, z podobną częstością (4% w porównaniu z 5%) jak u osób, które otrzymywały monoterapię azelastyną. Wyższe dawki azelastyny są związane ze zwiększoną częstością występowania dysgeuzji. Jedynymi bezpośrednimi porównaniami bezpośrednimi, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu, były badania w populacji pacjentów z sezonowym ANN dotyczące zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w których azelastynę i propionian flutykazonu stosowano osobno jako aktywne leki porównawcze. Wszystkie trzy aktywne leki znacząco zmniejszyły objawy nosowe w porównaniu z placebo. Jednak w obu badaniach (oraz we wcześniejszym badaniu z sekwencyjnym dawkowaniem) zmiana w przypadku produktu złożonego azelastyna/flutykazon była znacznie większa niż w przypadku którejkolwiek z aktywnych monoterapii. Produkt złożony azelastyna/flutykazon miał również początek działania po 30 minutach, tak samo jak zgłaszano w przypadku samego INAH. Badania te były pierwszymi, które wykazały dodatkową korzyść kliniczną INAH i INCS w jednym rozpyleniu w porównaniu z dwoma składnikami pierwszego rzutu u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego SAR. Takiej skali zmiany nie zaobserwowano w przypadku doustnych leków przeciwhistaminowych dodawanych oddzielnie do INCS. We wszystkich ocenach pacjenci leczeni produktem złożonym azelastyna/flutykazon odczuli znacznie większą ulgę w objawach nosowych niż pacjenci leczeni azelastyną lub propionianem flutykazonu w monoterapii. Około 50% pacjentów, którzy stosowali produkt złożony azelastyna/flutykazon, osiągnęło 50% redukcję TNSS względem wartości początkowej (tj. zmniejszenie o połowę obciążenia objawami nosowymi, względny wskaźnik porównawczy odpowiedzi) i osiągnęli ten punkt do 3 dni szybciej niż osoby stosujące sam propionian flutykazonu i do 5 dni szybciej niż samą azelastynę. Odsetek pacjentów, u których objawy nosowe całkowicie lub prawie całkowicie ustąpiły po 2 tygodniach leczenia (tj. wyniki objawów spadły do ≤ 1) był również największy w grupie leczonej produktem złożonym azelastyna/flutykazon: 12,4% w porównaniu z 9,3%, 7,1% i 4,2% odpowiednio dla propionianu flutykazonu, azelastyny i placebo, a gdy analizy wrażliwości odpowiedzi poddano bardziej rygorystycznym ograniczeniom poprzez wyeliminowanie możliwych efektów wynikających z formulacji i urzędnika, 25% wykazało 75% redukcję w TNSS. Ponownie, te punkty końcowe osiągnięto kilka dni wcześniej niż w przypadku monoterapii propionianem flutykazonu i azelastyną.

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			Analiza obecnie dostępnych danych dotyczących donosowych aerozoli w leczeniu ANN w Stanach Zjednoczonych wskazuje, że w odniesieniu do skuteczności, produkt złożony azelastyna/flutykazon > INCS > INAH. W odniesieniu do praktyki klinicznej, autorzy przeglądu zastawiają się, czy formuła INAH i INCS w jednym dozowniku stanowi nowy standard leczenia, gdyż dane z badań klinicznych dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon, wykazują na spójną i znaczącą poprawę w stosunku do samego INCS. Nie jest jasne, czy inne kombinacje INAH i INCS wykażą podobne dodatkowe korzyści. Podsumowując, Analiza danych klinicznych wykazała, że produkt złożony azelastyna/flutykazon w postaci sprayu do nosa zapewnia większe korzyści kliniczne niż INCS w leczeniu ANN.

ANN – alergiczny nieżyt nosa; INAH – donosowe leki antyhistaminowe; INCS – donosowe kortykosteroidy; RCT - randomizowane badanie kliniczne.

17.7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DONOSOWEGO PRODUKTU ZŁOŻONEGO Z AZELASTYNY CHLOROWODORKU I FLUTYKAZONU PROPIONIANU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Flutixon Nasal® [39]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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).

Działania niepożądane wymienione są poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 109. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem produktu złożonego azelastyny chlorowodorek/flutykazonu propionian [39].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy lub języka i wysypka), skurcz oskrzeli	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zaburzenia smaku (nieprzyjemny smak), nieprzyjemny zapach	Często
	Zawroty głowy, senność (nadmierna senność, ospałość)	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka*	Jaskra, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma	Bardzo rzadko
	Nieostre widzenie	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Bardzo często
	Uczucie dyskomfortu w jamie nosowej (w tym podrażnienie, pieczenie, swędzenie), kichanie, suchość jamy nosowej, kaszel, suchość w gardle, podrażnienie gardła	Niezbyt często
	Perforacja przegrody nosowej**, nadżerka błony śluzowej	Bardzo rzadko
	Owrzodzenie błony śluzowej nosa	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Rzadko
	Nudności	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, pokrzywka	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia (znużenie, wyczerpanie), osłabienie	Bardzo rzadko

* Odnotowano bardzo niewielką liczbę spontanicznych zgłoszeń po długotrwałym stosowaniu

flutykazonu propionianu podawanego donosowo.

** Zgłaszano przypadki perforacji przegrody nosowej po zastosowaniu kortykosteroidów podawanych donosowo.

Możliwe jest wystąpienie ogólnoustrojowych działań niektórych kortykosteroidów podawanych donosowo, zwłaszcza gdy stosowane są w dużych dawkach przez dłuższy okres.

W rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie osteoporozy, gdy glikokortykosteroidy podawane były donosowo przez długi czas.

Dzieci i młodzież

Istnieją doniesienia dotyczące zahamowania wzrostu u dzieci przyjmujących kortykosteroidy podawane donosowo. U młodzieży również możliwe jest zahamowanie wzrostu.

Przedawkowanie

Po donosowym podaniu nie przewiduje się możliwości wystąpienia reakcji typowych dla przedawkowania. Brak danych od pacjentów dotyczących skutków ostrego lub przewlekłego przedawkowania flutykazonu propionianu podawanego donosowo.

Flutykazonu propionian podawany donosowo zdrowym ochotnikom w dawce wynoszącej 2 miligramy (10-krotnie przekraczającej zalecaną dawkę dobową) dwa razy na dobę przez siedem dni nie wpływał na czynność osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (PPN).

Podawanie przez dłuższy czas leku w dawkach większych niż zalecane może prowadzić do czasowego zahamowania czynności kory nadnerczy.

U tych pacjentów należy kontynuować leczenie produktem FLUTIXON NASAL w dawce wystarczającej do opanowania objawów; w ciągu kilku dni czynność kory nadnerczy powróci do normy, co można sprawdzić, oznaczając stężenie kortyzolu w osoczu.

Na podstawie wyników doświadczeń na zwierzętach stwierdzono, że w razie przedawkowania po przypadkowym podaniu doustnym można spodziewać się wystąpienia zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (w tym senności, splątania, śpiączki, tachykardii i niedociśnienia) spowodowanych działaniem azelastyny chlorowodoru.

Zaburzenia te należy leczyć objawowo. Zaleca się płukanie żołądka w zależności od połkniętej ilości produktu. Nie jest znana odtrutka.

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, u dzieci).

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. 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.

Zaburzenia widzenia

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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt FLUTIXON NASAL zawiera chlorek benzalkoniowy. Długotrwałe stosowanie może powodować obrzęk błony śluzowej nosa.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Flutykazonu propionian

W zwykłych warunkach po donosowym podaniu flutykazonu propionianu jego stężenie w osoczu jest małe z powodu znacznego stopnia metabolizmu pierwszego przejścia oraz wysokiego wskaźnika klirensu ogólnoustrojowego, w którym pośredniczy cytochrom P450 3A4 obecny w jelitach i wątrobie. Z tego powodu mało prawdopodobne jest wystąpienie znaczących klinicznie interakcji flutykazonu propionianu z innymi lekami.

W przeprowadzonym z udziałem zdrowych uczestników badaniu dotyczącym interakcji z innymi lekami wykazano, że rytonawir (bardzo silny inhibitor cytochromu P450 3A4) może spowodować znaczne zwiększenie stężenia flutykazonu propionianu w osoczu i w rezultacie zdecydowane zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy krwi. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących drogą wziewną lub donosowo flutykazonu propionian i rytonawir zgłaszano przypadki występowania znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami, w wyniku których ujawniły się ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów. Spodziewane jest również zwiększenie ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych przy jednoczesnym leczeniu innymi inhibitorami CYP 3A4, w tym produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat. Należy unikać takich połączeń, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko związane z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi kortykosteroidów, w takim przypadku należy pacjentów obserwować w zakresie ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów.

W badaniach wykazano, że inne inhibitory cytochromu P450 3A4 powodują nieistotne (erytromycyna) i niewielkie (ketokonazol) zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian, bez

wyraźnego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy krwi. Niemniej jednak zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów cytochromu P450 3A4 (np. ketokonazolu) ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian.

Azelastyny chlorowodorek

Nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji azelastyny chlorowodoru w postaci aerozolu do nosa. Przeprowadzono natomiast badania interakcji po podaniu leku doustnie w dużych dawkach. Jednak ich wyniki nie mają żadnego znaczenia w przypadku azelastyny w postaci aerozolu do nosa, ponieważ po podaniu leku donosowo w zalecanych dawkach ekspozycja ogólnoustrojowa jest znacznie mniejsza. Niemniej jednak zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania azelastyny chlorowodoru pacjentom przyjmującym jednocześnie leki uspokajające lub działające na ośrodkowy układ nerwowy ze względu na możliwość nasilenia działania uspokajającego. Alkohol również może nasilać to działanie.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania azelastyny chlorowodoru i flutykazonu propionianu u kobiet w okresie ciąży. Z tego względu produkt FLUTIXON NASAL powinien być stosowany w okresie ciąży tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy podawany donosowo azelastyny chlorowodorek i jego metabolity lub flutykazonu propionian i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dlatego produkt leczniczy FLUTIXON NASAL można stosować w okresie karmienia piersią tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla noworodka lub niemowlęcia.

Płodność

Istnieją ograniczone dane dotyczące wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt FLUTIXON NASAL wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W odosobnionych przypadkach podczas stosowania produktu FLUTIXON NASAL mogą wystąpić uczucie zmęczenia, znużenie, wycieńczenie, zawroty głowy lub osłabienie, które mogą być także spowodowane przez samą chorobę. W takich przypadkach zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Alkohol również może nasilać to działanie.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ulotka dołączona do produktu leczniczego Dymista® (azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) opublikowana przez FDA [40]

W ulotce informacyjnej zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA (zaktualizowanej w grudniu 2024 roku), wydanej dla produktu leczniczego Dymista® (azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian), stosowanego w celu łagodzenia objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych, w ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności zwrócono uwagę na:

- senność: należy unikać wykonywania niebezpiecznych prac wymagających pełnej czujności umysłowej, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługa maszyn podczas przyjmowania leku DYMISTA;
- unikanie jednoczesnego stosowania alkoholu lub innych środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) z lekiem DYMISTA, ponieważ może wystąpić dalsze zmniejszenie czujności i upośledzenie czynności OUN;
- krwawienie z nosa, owrzodzenia nosa, perforacje przegrody nosowej, upośledzone gojenie się ran, zakażenie Candida albicans: okresowo monitoruj pacjentów pod kątem oznak niekorzystnych skutków dla błony śluzowej nosa. Unikaj stosowania u pacjentów z niedawnymi owrzodzeniami nosa, operacją nosa lub urazem nosa;
- jaskrę lub zaćmę podtorebkową tylną: uważnie monitoruj pacjentów ze zmianą widzenia lub z historią zwiększonego ciśnienia śródgałkowego, jaskry i/lub zaćmy;
- możliwe pogorszenie istniejącej gruźlicy; zakażenia grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze; lub opryszczka pospolita oka. Cięższy lub nawet śmiertelny przebieg ospy wietrznej lub odry u podatnych pacjentów. Zachowaj ostrożność u pacjentów z powyższymi objawami ze względu na możliwość pogorszenia tych zakażeń;
- hiperkortycyzm i zahamowanie czynności nadnerczy przy bardzo dużych dawkach lub w regularnych dawkach u podatnych osób. Jeśli wystąpią takie zmiany, przerwij powoli stosowanie leku DYMISTA;
- potencjalne zmniejszenie tempa wzrostu u dzieci. Monitoruj wzrost rutynowo u pacjentów pediatrycznych otrzymujących DYMISTA.

Najczęstsze działania niepożądane (częstość występowania $\geq 2\%$) podczas stosowania produktu Dymista to: zaburzenia smaku, krwawienie z nosa i ból głowy.

Interakcje z innymi lekami:

- Silne inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4: Mogą zwiększać stężenie propionianu flutykazonu we krwi;

- Rytonawir: Jednoczesne podawanie nie jest zalecane;
- Inne silne inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na chlorowodorek azelastyny, propionian flutykazonu lub którykolwiek ze składników leku DYMISTA. Reakcje obejmowały anafilaksję.

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [41]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 15 października 2025 roku zgłoszono bezpośrednio 208 raportów o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania azelastyny/flutykazonu, w tym 3 dotyczące ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych. Ogółem 67% raportów dotyczyło kobiet, a przedział wiekowy, w którym odnotowano najwięcej zgłoszeń (18,3%) to 31-40 lat. Zgłaszającymi działania niepożądane byli najczęściej sami pacjenci (83,7% zgłoszeń).

Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 110. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem azelastyny/flutykazonu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 15 października 2025 roku [41].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej	113
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1
Zaburzenia naczyniowe	3
Zaburzenia kardiologiczne	12
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	17
Infekcje i zapasożycenia	4
Zaburzenia układu pokarmowego	53
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2
Zaburzenia okulistyczne	33
Zaburzenia ucha i błędnika	10
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	73
Badania laboratoryjne	9
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	11
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia układu nerwowego	122
Związane z produktem	5
Zaburzenia psychiatryczne	31

Najczęściej zgłaszanymi (>30 raportów) do Lareb działaniami/zdarzeniami niepożądanymi w czasie

stosowania azelastyny/flutykazonu były: zaburzenia układu nerwowego (n=122), zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej (n=113), zaburzenia układu pokarmowego (n=53), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (n=73), zaburzenia okulistyczne (n=33), zaburzenia psychiatryczne (n=31). Z kolei, do bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) zgłoszono 44 354 raporty o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania azelastyny/flutykazonu. Ogółem 56% raportów dotyczyło kobiet, a najwięcej zgłoszeń (47,5%) odnotowano w nieznanym przedziale wiekowym.

Tabela 111. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem azelastyny/flutykazonu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na październik 2025) [41].

Działania/ zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	242
Kardiologiczne	1 044
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	78
Ucha i błędnika	626
Układu endokrynnego	805
Okulistyczne	2 543
Żołądkowo-jelitowe	3 950
Stany ogólne i reakcje w miejscu podania	14 781
Wątroby i dróg żółciowych	75
Układu immunologicznego	1 504
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	3 333
Zranienia i zatrucia	12 567
Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta	2 264
Metabolizmu i odżywiania	649
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	1 795
Nowotwory	295
Układu nerwowego	7 109
Ciąży i okresu okołoporodowego	103
Związane z produktem	4 946
Psychiatryczne	2 846
Nerek i dróg moczowych	300
Układu rozrodczego i piersi	207
Układu oddechowego i klatki piersiowej	13 836
Skóry i tkanki podskórnej	3 211
Okoliczności socjalne	288
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	889
Naczyniowe	809

Najczęściej zgłaszanymi (>3000 raportów) do VigiBase® działaniami/zdarzeniami niepożądanymi w czasie stosowania azelastyny/flutykazonu były: stany ogólne i reakcje w miejscu podania (n=14 781), zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej (n=13 836), zranienia i zatrucia (n=12 567), zaburzenia układu nerwowego (n=7 109), zaburzenia związane z produktem (n=4 946), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=3 950), infekcje i zarażenia pasożytnicze (n=3 333), zaburzenia skóry i tkanki

podskórnej (n=3 211).

17.8. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

Na stronach rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrialsregister.eu/ oraz www.clinicaltrials.gov nie zidentyfikowano 1 badanie w toku (nieopublikowane), spełniające kryteria włączenia do przeglądu i dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego azelastynę/flutykazon, w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [38].

Badanie to wydaje się stanowić pewien punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 112. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania donosowego produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[38]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT05158972. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Observational Study to Evaluate the Actual Use and Effectiveness of Dymista® Nasal Spray in Asian Patients. <u>Sponsor badania:</u> Mylan Inc.	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe <u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> do 4 tygodni. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - profil pacjentów, którym przepisano ocenianą interwencję; - zmiana nasilenia objawów choroby w skali VAS; - zmiana jakości życia w skali VAS; - wpływ terapii na codzienne aktywności w skali VAS.	Zakończone	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pierwsza recepta na spray do nosa Dymista® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) i ulotką dla pacjenta oraz niezależnie od włączenia pacjenta do badania; - pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego sezonowym lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa; - dla Hongkongu i Malezji: Dorośli i dzieci w wieku ≥ 12 lat; - dla Tajwanu: Dorośli i dzieci w wieku ≥ 6 lat; - dla Tajlandii: Dorośli i dzieci w wieku ≥ 12 lat z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa LUB dzieci w	924 pacjentów	Dymista® (chlorowodorek azelastyny i propionian flutykazonu) spray do nosa, 1 dawka do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie przez okres do czterech tygodni	27.10.2021 - 24.10.2024

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				wieku 6-11 lat z wyłącznie sezonowym alergicznym nieżytem nosa; - objawy ostrego alergicznego nieżytu nosa w dniu włączenia (tj. wynik VAS ≥ 50 mm); - podpisana świadoma zgoda/akceptacja pacjenta i, w stosownych przypadkach, rodzica(-ów) lub prawnego(-ych) opiekuna(-ów) zgodnie z lokalnymi wymogami; - zdolność do zrozumienia i przestrzegania instrukcji stosowania sprayu do nosa Dymista® zgodnie z ulotką dla pacjenta; - gotowość do wypełnienia i zwrotu Karty Pacjenta. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wynik VAS < 50 mm w dniu włączenia; - znana reakcja alergiczna na i/lub nietolerancja na spray do nosa Dymista® lub którykolwiek ze składników leku; - ciąża/planowana ciąża lub karmienie piersią w trakcie tego badania; - pacjenci lub rodzice/opiekunowie prawni (w stosownych przypadkach), którzy nie są w stanie spełnić wymogów badania zgodnie z opinią badacza.			

VAS – wizualna skala analogowa.

17.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 113. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Patel i wsp. 2019 (NCT03444506) [2]-[3].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, randomizacja w stosunku 1:1:1:1:1, brak informacji o metodzie randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, brak informacji o ukryciu kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie, techniką double-dummy
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie, techniką double-dummy
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: żaden pacjent nie został utracony z okresu obserwacji, podano przyczyny nieukończenia badania przez uczestników
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	-

Tabela 114. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań Derendorf i wsp. 2012 [7].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, brak informacji o metodzie randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, brak informacji o ukryciu kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: żaden z uczestników nie został utracony z okresu obserwacji, ale w jednym z badań 6,7% (2 pacjentów) nie ukończyło wszystkich etapów badania
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	-

Tabela 115. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań Qi i wsp. 2023 [6].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, brak informacji o metodzie randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, brak informacji o ukryciu kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: żaden z uczestników nie został utracony z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dostępne dane wskazują, że zraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	-

17.10. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 116. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie			Fifer i wsp. 2023 [4]
Wybór	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*

Pytanie			Fifer i wsp. 2023 [4]
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	*
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	
		Nie	*
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na (podać najbardziej istotny czynnik):	* <u>stosowanie różnych schematów terapii ANN</u>
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	*
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	*

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

17.11. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 117. Ocena jakości badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [5]	Price i wsp./van Weissnbruch i wsp. / Klimek i wsp. 2020 [20]-[22]	Klimek i wsp. 2015 [32]/ Scadding i wsp. 2017 [33]/ Agache i wsp. 2018 [34]/ Stjarne i wsp. 2019 [35]/ Dollner i wsp. 2017 [36]/ Haahr i wsp. 2019 [37]	Klimek i wsp. 2017 [23]	Canonica i wsp. 2021 [31]	De Jong i wsp. 2020 [24]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania (rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)

wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?							
Ocena maksymalna	0-8 punktów	7 punktów	7 punktów	7 punktów	7 punktów	7 punktów	6 punktów

Tabela 118. Ocena jakości badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Marth i wsp. 2024 [26]	Kaulsay i wsp. 2018 [25]	Stjarne i wsp. 2023 [30]	Badanie o akronimie MASK [27]-[29]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania (rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	7 punktów	6 punktów	7 punktów	6 punktów

17.12. OCENA METODOLOGII PRZEGŁĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 119. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część I.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Zhong i wsp. 2022 [12]	Debbaneh i wsp. 2019 [13]	Feng i wsp. 2016 [14]	Zhang i wsp. 2025 [19]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Zhong i wsp. 2022 [12]	Debbaneh i wsp. 2019 [13]	Feng i wsp. 2016 [14]	Zhang i wsp. 2025 [19]
	- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.							
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Zhong i wsp. 2022 [12]	Debbaneh i wsp. 2019 [13]	Feng i wsp. 2016 [14]	Zhang i wsp. 2025 [19]
	- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.							
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE?	NIE?	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Zhong i wsp. 2022 [12]	Debbaneh i wsp. 2019 [13]	Feng i wsp. 2016 [14]	Zhang i wsp. 2025 [19]
	wyeksstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyeksstrahowana przez jednego z analityków.							
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencję, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Zhong i wsp. 2022 [12]	Debbaneh i wsp. 2019 [13]	Feng i wsp. 2016 [14]	Zhang i wsp. 2025 [19]
	w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.							
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK”</u> <u>RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Zhong i wsp. 2022 [12]	Debbaneh i wsp. 2019 [13]	Feng i wsp. 2016 [14]	Zhang i wsp. 2025 [19]
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-	<u>Dla badań RCT:</u> Tak, jeśli:	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Zhong i wsp. 2022 [12]	Debbaneh i wsp. 2019 [13]	Feng i wsp. 2016 [14]	Zhang i wsp. 2025 [19]
analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	Nie przeprowadzono meta-analizy						
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Zhong i wsp. 2022 [12]	Debbaneh i wsp. 2019 [13]	Feng i wsp. 2016 [14]	Zhang i wsp. 2025 [19]
	przeglądu włączono oba typy badań.							
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Zhong i wsp. 2022 [12]	Debbaneh i wsp. 2019 [13]	Feng i wsp. 2016 [14]	Zhang i wsp. 2025 [19]
	omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.							
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*;	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	UMIARKOWANA	UMIARKOWANA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	WYSOKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sousa-Pinto i wsp. 2025 [10]	Sousa-Pinto i wsp. 2024 [11]	Zhong i wsp. 2022 [12]	Debbaneh i wsp. 2019 [13]	Feng i wsp. 2016 [14]	Zhang i wsp. 2025 [19]
	przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:							

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 120. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część II.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Berger i wsp. 2015 [18]	Klimek i wsp. 2021 [15]	Klimek i wsp. 2016 [16]	Klimek i wsp. 2015 [17]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Berger i wsp. 2015 [18]	Klimek i wsp. 2021 [15]	Klimek i wsp. 2016 [16]	Klimek i wsp. 2015 [17]
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	NIE	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Berger i wsp. 2015 [18]	Klimek i wsp. 2021 [15]	Klimek i wsp. 2016 [16]	Klimek i wsp. 2015 [17]
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencję, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Berger i wsp. 2015 [18]	Klimek i wsp. 2021 [15]	Klimek i wsp. 2016 [16]	Klimek i wsp. 2015 [17]
	- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.					
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie	TAK NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Berger i wsp. 2015 [18]	Klimek i wsp. 2021 [15]	Klimek i wsp. 2016 [16]	Klimek i wsp. 2015 [17]
	- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	Nie przeprowadzono meta-analizy				
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Berger i wsp. 2015 [18]	Klimek i wsp. 2021 [15]	Klimek i wsp. 2016 [16]	Klimek i wsp. 2015 [17]
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Berger i wsp. 2015 [18]	Klimek i wsp. 2021 [15]	Klimek i wsp. 2016 [16]	Klimek i wsp. 2015 [17]
	niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:					

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

17.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY STOSOWANYCH W BADANIACH

Tabela 121. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Skala/ kwestionariusz	Opis
Wizualna skala analogowa (visual analogue scale, VAS)	VAS jest to zazwyczaj pozioma linia o długości 100 mm ze skrajnymi określeniami na obu końcach, w której 0 oznacza brak objawów a 100 mm – maksymalne nasiloną objawy. Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa zaznaczają punkt na linii, który najlepiej odpowiada nasileniu ich objawów. Objawy alergicznego nieżytu nosa można oceniać zbiorczo lub każdy objaw osobno na oddzielnej skali (blokada nosa, wodnisty wyciek, świąd, kichanie). Do zalet VAS należą między innymi: możliwość odróżnienia minimalnych różnic w nasileniu objawów, prostota i szybkość w użyciu i interpretacji, co pozwala na powtarzalność, ujednolicony system oceny i duża akceptacja pacjentów. Skala VAS dobrze koreluje z klasyfikacją Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, a wynik 50 (w skali 100 mm) wskazuje na umiarkowany i ciężki alergiczny nieżyt nosa. Dla alergicznego nieżytu nosa wykazano, że niezależnie od wyjściowego wyniku VAS poprawa o 23 mm świadczy o skutecznym leczeniu, a poprawa o 30 mm zawsze wiązała się z poprawą parametrów jakości życia. Źródło: https://pimr.pl/index.php/issues/2018-vol-14-no-3/wizualna-skala-analogowa-proste-narzedzie-do-codziennego-monitorowania-leczenia-alergicznego-niezytu-nosa
Total Nasal Symptom Score (TNSS), czyli Całkowity Wynik Objawów Nosowych	TNSS to miara oceniająca nasilenie objawów nieżytu nosa. Jest to suma punktów przyznawanych za poszczególne objawy, takie jak katar, zatkanie nos, swędzenie nosa i kichanie. Każdy z objawów jest oceniany w w skali 4-stopniowej, w której: 0 - brak objawów 1 - objawy łagodne, łatwe do tolerowania 2 - objawy umiarkowane, uciążliwe 3 - objawy ciężkie, bardzo uciążliwe. Maksymalny wynik TNSS wynosi 12. TNSS jest powszechnie stosowany w badaniach klinicznych dotyczących alergicznego nieżytu nosa i innych schorzeń nosa w celu oceny skuteczności leczenia i wpływu objawów na jakość życia pacjentów. Istnieje również Reflective Total Nasal Symptom Score (rTNSS), który jest specyficzną odmianą TNSS, gdzie ocena objawów odzwierciedla ich nasilenie w określonym czasie, np. w ciągu ostatnich 12 godzin. Źródło: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25945101/ https://www.nice.org.uk/guidance/ipg771/documents/overview
Total Ocular Symptom Score (TOSS), czyli Całkowity Wynik Objawów Ocznych	Total Ocular Symptom Score (TOSS) oblicza się jako sumę trzech indywidualnych objawów ocznych (swędzenie oczu, łzawienie oczu i zaczerwienienie oczu). Badany odpowiada na 4-punktowej skali nasilenia, z punktacją od 0 (brak objawów/brak objawów) do 3 (poważne objawy). Maksymalny wynik TOSS wynosi 12. Źródło: Monika Jędrzejczak-Czechowicz, Marek L. Kowalsk. Test prowokacji do spojówkowej alergiem. Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2018; 5, 4: 197–202. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03444506
RQLQ (ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), czyli Kwestionariusz Jakości Życia w Nieżycie Nosa i Spojówek	RQLQ to narzędzie służące do oceny wpływu alergicznego nieżytu nosa i spojówek na jakość życia pacjenta. RQLQ jest szeroko stosowany w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej. Zawierający 28 pytań, dotyczący czynności utrudnionych przez objawy ze strony nosa i oczu, trudności związanych ze snem, kłopotów natury fizycznej niezwiązanych z objawami choroby, problemów emocjonalnych oraz praktycznych pacjenta. Badani oceniali każdą z powyżej wymienionych cech, czynności i niedogodności zgodnie z poniższą punktacją: 0 pkt – niekłopotliwe, 1 pkt – nieznacznie kłopotliwe, 2 pkt – trochę kłopotliwe, 3 pkt – średnio kłopotliwe, 4 pkt – dość kłopotliwe, 5 pkt – bardzo kłopotliwe, 6 pkt – niezmiernie kłopotliwe. RQLQ ma doskonałe właściwości pomiarowe i jest szeroko stosowany na całym świecie. Wynik RQLQ jest średnią wszystkich odpowiedzi udzielonych przez pacjenta na pytania zawarte w kwestionariuszu. Wyniki poszczególnych domen są średnimi z odpowiedzi w tych domenach. Źródło: https://www.mp.pl/alergologia/choroby/uklad-oddechowy/ann/366067,donosowe-i-doustne-leczenie-alergicznego-niezytu-nosa-przegląd-systematyczny-z-metaanalizy#:~:text=RQLQ%20(Rhinoconjunctivitis%20Quality%20of%20Life%20Questionnaire)%20%E2%80%93,z%20nie%20C5%BCytem%20nosa%20i%20spoj%C3%B3wek%2C%20TNSS%20(Total

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Skala/ kwestionariusz	Opis
	Paprocka M, Jasińska M, Zielińska-Bliźniewska H, Olszewski J. Ocena zależności przepływu nosowego i jakości życia u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. <i>Alergoprofil</i> 2015, 11(3), 34-39.
TSQM (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) czyli kwestionariusz do oceny satysfakcji z leczenia	TSQM jest kwestionariuszem przeznaczonym do oceny satysfakcji z leczenia. Wersja 1.4 kwestionariusz składa się z 14 pytań w 4 skalach: - efektywności (3 pytania); - objawów niepożądanych (5 pytań); - oceny wygody stosowania (3 pytania); - ogólnej satysfakcji (3 pytania). Wyższa ocena to wyższa satysfakcja z leczenia. Źródło: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/r-and-d/tsqm/sample-tsqm-v-14united-statesenglish.pdf https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2678998/#sec5

17.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 122. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 123. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [128].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	(zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 124. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie	
W	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji

Pytanie		
	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana
		Wybrana z odmiennej populacji
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
		Raportowanie przez samego chorego
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak
		Nie
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ____ (podać najbardziej istotny czynnik):
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
		Brak opisu
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak
		Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych
		Brak informacji

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 125. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		
Referencja		
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		Nie
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
		Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 126. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 127. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać, czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.



zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Ocena maksymalna	0-11 punktów

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 128. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena jakości badania		
Na podstawie skali odpowiedniej dla rodzaju badania		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

17.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

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.
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	
Tytuł Analizy klinicznej:	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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> październik 2025 <u>Analiza kliniczna:</u> październik 2025

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2024 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
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.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisany schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
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 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. 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.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdzia/rozdziały, w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: październik 2025) Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych: 15 października 2025 roku)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.7 a w Analizie klinicznej w rozdziale 3.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3., a bardziej szczegółowe informacje znajdują się w oddzielnym dokumencie pt. <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 17.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opracowania (badania) wtórne w rozdz. 6.2, 9.1, 9.2 oraz 17.6.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 5-10., rozdz. 10. (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 5-10 oraz. (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 6-8.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4.
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 17.1.3.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 17.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 17.1.3.; 17.2.

4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 17.4; • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 17.4; • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 17.4; • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 17.4; • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 17.4; • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 16.7; • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 17.4; • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 17.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5-10, streszczenie.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 11., rozdz. 17.7.
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 15.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 15.

17.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTICZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	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 kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Październik 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w 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 kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 17.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 2.4.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 17.1.; protokół w Aneksie (17.14 Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 17.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 17.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 17.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 17.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 17.1.

• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 17.1.1 i rozdz. 17.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 17.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 17.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.	Tak, rozdz. 17.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 17.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i rozdz. 10.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 17.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 17.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 17.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 17.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 17.1.; rozdz. 17.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 17.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane</i>	Tak, rozdz. 17.9.

<i>Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 17.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 17.11.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 17.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 6.2 oraz 9 i 17.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i 10.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 17.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 17.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 17.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 8, 9.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 17.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 17.14 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6; rozdz. 7, 8, 9 i 10.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 6.2 i rozdz. 9.1 - wyniki meta-analiz pochodzący ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6; rozdz. 7, 8, 9 i 10.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6; rozdz. 7, 8, 9 i 10 oraz 17.5.

<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i 10 oraz 17.5.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Tak, oparto się na zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową Sousa-Pinto 2025 oraz przeglądach z meta-analizami
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Tak, oparto się na zidentyfikowanych, aktualnych przeglądach systematycznych z meta-analizami badań RCT – szczegółowe dane znajdują się w tych referencjach.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Tak, oparto się na zidentyfikowanych, aktualnych przeglądach systematycznych z meta-analizami badań RCT – szczegółowe dane znajdują się w tych referencjach.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, oparto się na zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową Sousa-Pinto 2025
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, oparto się na zidentyfikowanych, aktualnych przeglądach systematycznych z meta-analizami badań RCT – szczegółowe dane znajdują się w tych referencjach.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, w zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową Sousa-Pinto 2025
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, oparto się na zidentyfikowanych, aktualnych przeglądach systematycznych z meta-analizami badań RCT – szczegółowe dane znajdują się w tych referencjach.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję.	Tak, oparto się na zidentyfikowanych, aktualnych przeglądach systematycznych z meta-analizami badań RCT.

Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić: • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).	Rozdz. 7.2 i 8.
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie dotyczy.
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 6, 7, 8, 9, 10 i 11.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 6, 7, 8, 9, 10 i 11.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 11 i 17.7.
Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?	Nie dotyczy.
Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?	Tak, rozdz. 11 i 17.7.
Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?	Nie uzyskano dostępu do PSUR
Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?	Ocena dotyczy bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu złożonego w rozpatrywanej populacji
Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?	Tak, o ile było to możliwe 5, 6, 7, 8, 9 i 10.
Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?	Nie dotyczy
Czy wyniki meta-analizy zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?	Tak, oparto się na zidentyfikowanych, aktualnych przeglądach systematycznych z meta-analizami badań RCT – szczegółowe dane znajdują się w tych referencjach.
Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?	Tak, oparto się na zidentyfikowanych, aktualnych przeglądach systematycznych z meta-analizami badań RCT – szczegółowe dane znajdują się w tych referencjach.
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Tak, oparto się na zidentyfikowanych, aktualnych przeglądach systematycznych z meta-analizami badań RCT – szczegółowe dane znajdują się w tych referencjach.

<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, oparto się na zidentyfikowanych, aktualnych przeglądach systematycznych z meta-analizami badań RCT – szczegółowe dane znajdują się w tych referencjach.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak, rozdz. 6 i 9.1 (odpowiednie dane znajdują się w referencjach do opracowań wtórnych, zidentyfikowanych i opisanych w analizie)
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i 10.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	W zidentyfikowanych badaniach pierwotnych nie podano informacji o sposobie postępowania z utraconymi danymi.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 13.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Nie dotyczy.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 14.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 14.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 14.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 14.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 14.