



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

UZUPEŁNIENIE

Kraków, październik 2025

Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (sygnatura pisma DRe.423.3.3.2025.9.KG) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Flutixon Nasal®, Azelastini hydrochloridum + Fluticasoni propionas, Aeroszol do nosa, zawiesina, (137 mcg + 50 mcg)/dawkę donosową, 1 butelka, GTIN: 05900411013222, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. we wskazaniu: łagodzenie objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające.

Uwagi AOTMiT:

I. Uwagi do całości analiz:

***Uwaga 1:** „W analizie klinicznej niedostatecznie uzasadniono wnioskowanie o porównywalnej skuteczności klinicznej ocenianej technologii względem komparatora – terapii z zastosowaniem azelastyny i mometazonu w politerapii (w postaci oddzielnych preparatów).*

Na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą (Sousa-Pinto 2025) wykazano, iż stosowanie mometazonu w monoterapii wiąże się z istotnie większą redukcją nasilenia objawów nosowych (TNSS) oraz większą poprawą jakości życia ocenianą w kwestionariuszu RQLQ w porównaniu z propionianem flutykazonu. Jednocześnie nie wykazano istotnych różnic w zakresie nasilenia objawów ocznych (TOSS). W związku z powyższym, przedstawione w analizie dowody nie potwierdzają w pełni porównywalnej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem komparatora. Wymagane jest uzupełnienie analizy klinicznej o szersze uzasadnienie przyjęcia założenia równoważności terapeutycznej wnioskowanej terapii względem azelastyny i mometazonu w politerapii, w tym uwzględnienie aktualnych dowodów naukowych wskazujących na zbliżony profil skuteczności i bezpieczeństwa donosowych glikokortykosteroidów (flutykazonu i mometazonu). W przypadku niewykazania w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych, należy uwzględnić to w oszacowaniach analizy ekonomicznej.”

Odpowiedź:

W powyższej uwadze odniesiono się do wyników przeglądu Sousa-Pinto 2025 dla porównania donosowego propionianu flutykazonu (FP) względem mometazonu (MF) wskazując wybiórczo wyniki jedynie w subpopulacji pacjentów z sezonowym ANN, podczas gdy w subpopulacji z całorocznym ANN wykazano **porównywalną skuteczność** obu INCS w zakresie TNSS, TOSS oraz RQLQ (brak istotnych statystycznie różnic). Zatem nie można na tej podstawie wnioskować o wyższej skuteczności mometazonu względem donosowego propionianu flutykazonu w całej wnioskowanej populacji pacjentów z ANN, niezależnie od podtypu.

Jednocześnie w odpowiedzi na sugestię Agencji, w ramach uzupełnienia analizy klinicznej przeprowadzono dodatkowe przeszukanie medycznych baz danych, w celu zidentyfikowania innych najnowszych przeglądów systematycznych uwzględniających porównania donosowych: flutykazonu propionianu względem mometazonu w populacji pacjentów z ANN, jak również badań randomizowanych uwzględniających bezpośrednie porównanie tych opcji terapeutycznych. Szczegóły przeszukania oraz dane ze zidentyfikowanych opracowań przedstawiono w załączniku 1 (zatytułowanym: FLUTIXON NASAL® (PRODUKT ZŁOŻONY: AZELASTYNY CHLOROWODOREK + FLUTYKAZONU PROPIONIAN) W ŁAGODZENIU OBJAWÓW SEZONOWEGO I CAŁOROCZNEGO ALERGICZNEGO ZAPALENIA BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA O NASILENIU UMIARKOWANYM DO CIĘŻKIEGO – dodatkowe przeszukanie baz dla porównania propionian flutykazonu vs mometazon), który został dołączony do niniejszego dokumentu z odpowiedziami na minimalne wymogi.

Wyniki:

- zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują na porównywalną skuteczność, jak i akceptowalność donosowych terapii z zastosowaniem propionianu flutykazonu (FP) oraz mometazonu (MF) w populacji ogólnej pacjentów z ANN i istotnie statystycznie niższe ryzyko zdarzeń niepożądanych podczas stosowania MF względem FP w populacji pediatrycznej (w wieku 3-18 lat, a więc pod względem wieku jedynie częściowo zbieżnej z wnioskowaną);
- 5 badań randomizowanych w układzie skrzyżowanym, w których stosowano jednokrotne podania każdej z ocenianych substancji (FP vs MF), aplikowanych donosowo i oceniano jedynie aspekty związane z komfortem podania i odczuciami pacjentów związanymi z samym podaniem leków (z zastosowaniem różnych narzędzi/skal) oraz preferencji odnośnie ewentualnego stosowania (bez oceny skuteczności klinicznej) są zróżnicowane i częściowo sprzeczne (tj. niektóre wskazują na istotną przewagę flutykazonu, inne natomiast na istotną przewagę mometazonu; większość z tych doniesień wskazuje na porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa obu leków) zatem brak jest podstaw do jednoznacznego stwierdzenia o wyższości jednej z tych opcji terapeutycznej nad drugą. W przypadku większości z analizowanych punktów końcowych obserwowano brak istotnych różnic w zakresie komfortu farmakoterapii pomiędzy FP a MF, dla niektórych punktów końcowych raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść FP a dla części – na korzyść MF;
- 4 badań randomizowanych oceniających skuteczność kliniczną FP vs MF wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnej redukcji nasilenia objawów nosowych w populacji pacjentów z ANN, a więc kluczowego punktu końcowego z zakresu skuteczności, pomiędzy FP a MF, jak również nasilenia objawów pozanosowych. W jednym z badań odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję całkowitej liczby neutrofilów w wyniku zastosowania MF w porównaniu z FP, jednakże jest to jedynie surogatowy punkt końcowy, nie mający przełożenia na istotne kliniczne punkty końcowe. Jednocześnie profil bezpieczeństwa obu opcji był porównywalny, co raportowano we wszystkich odnalezionych badaniach o wysokiej wiarygodności.

Zatem wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i badań randomizowanych nie pozwalają na stwierdzenie przewagi któregośkolwiek z leków podawanych donosowo (MF czy FP) w zakresie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa; w odniesieniu do dodatkowych aspektów, których wpływ na klinicznie istotne punkty końcowe jest niejasny tj. dotyczących wrażeń z samego podania (smaku, zapachu, konsystencji itp.) wyniki dla porównania powyższych leków są niejednoznaczne lub wskazują na brak istotnych różnic.

Ponadto:

- powyższe dane dotyczą wyłącznie monoterapii mometazonem vs monoterapii flutykazonem, co jest oceną zastępczą w sytuacji braku możliwości bezpośredniego czy też pośredniego porównania ocenianej interwencji tj. produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem komparatora tj. politerapii azelastyna+mometazon w postaci osobnych produktów; 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 (monoterapii); nie ma jednak pewności czy w przypadku porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem politerapii azelastyna+mometazon faktycznie obserwowano by jakiegokolwiek różnice (np. biorąc pod uwagę potencjalnie lepsze stosowanie się pacjentów do zaleceń tj. wyższy compliance i wygodę stosowania produktu złożonego względem politerapii);
- w analizie weryfikacyjnej dla produktu jednoskładnikowego zawierającego mometazon względem FP wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie większości ocenianych punktów końcowych (https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/098/AWA/098_AW_OT_4350_6_Metmin_AWA_2016.06.04.pdf), a w swoim stanowisku Rada Przejrzystości wskazała, że w badaniach klinicznych wszystkie te trzy leki [przyp. red. MF, FP i budezonid] miały podobną skuteczność kliniczną i podobne działania niepożądane. Analiza profilu bezpieczeństwa tych leków nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u dorosłych” (<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4555-098-2016-zlc>);
- zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej (opisane w APD) nie wskazują, czy któryś z donosowych kortykosterydów jest preferowany względem innego, co wskazuje, że ich efektywność jest uważana za porównywalną;
- **zarówno stosowany donosowo FP jak i MF są aktualnie refundowane w Polsce w ramach jednej grupy limitowej 196.0 (196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa), co wskazuje, że w ocenie Ministerstwa Zdrowia cechują się porównywalną efektywnością; jednocześnie AOTMIT nie wydał dotychczas zalecenia MZ aby te substancje czynne były refundowane w oddzielnych grupach limitowych ze względu na różnice w skuteczności.**

Na podstawie ww. dowodów ocena zakładająca porównywalną skuteczność flutykazonu oraz mometazonu względem siebie a tym samym założenie o porównywalnej skuteczności produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem politerapii azelastyna+mometazon w analizowanym wskazaniu wydaje się być najbardziej uzasadnionym podejściem.

II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

***Uwaga 1:** „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).*

Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 19.08.2025 r. Proszę o aktualizację analiz o wytyczne kliniczne, a także o dowody naukowe opublikowane między datą wyszukiwania wskazaną w AKL (20.05.2025 r.), a datą złożenia wniosku (19.08.2025 r.).

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu wytycznych klinicznych, rekomendacji refundacyjnych, a także dowodów naukowych (w tym Sousa-Pinto 2025) opublikowanych po dacie złożenia wniosku.”*

Odpowiedź:

W ramach Analizy problemu decyzyjnego, 15 października 2025 roku przeprowadzono aktualizację listy leków refundowanych, przeszukania wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji finansowych wydawanych przez agencje HTA. Podobnie, w ramach Analizy klinicznej przeprowadzono aktualizację listy leków refundowanych oraz przeszukania wszystkich medycznych baz danych (poza wskazaną przez Agencję referencją Sousa-Pinto 2025 zidentyfikowano nowsze dane dotyczące działań/zdarzeń niepożądanych ze strony internetowej Lareb [zmodyfikowano dane z ref. 41] oraz przegląd systematyczny Zhang i wsp. 2025 [ref. 19, opisany w rozdziale 9.1.5.).

III. W ramach analizy klinicznej (AKL)

***Uwaga 2:** „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

W przedstawionym przeglądzie systematycznym brak jest danych klinicznych dotyczących wnioskowanej populacji w porównaniu z następującymi komparatorami:

- produktem złożonym zawierającym olopatadynę i mometazon. Włączone badania randomizowane (Patel 2019) obejmowały wyłącznie dorosłych (18–65 lat), badanie obserwacyjne (Fifer 2023) dotyczyło pacjentów w wieku ≥ 18 r.ż., a mediana średniego wieku w badaniu wtórnym Sousa-Pinto 2025 wynosiła 35,3 lat;*
- terapią skojarzoną chlorowodorkiem azelastyny i propionianem flutykazonu w postaci osobnych produktów leczniczych. W badaniach Derendorf 2012 oraz Qui 2023 wzięli udział pacjenci w wieku 18-45 lat. Brak danych dla grupy 12-18 lat oraz ≥ 45 lat;*

* Sousa-Pinto B, et al. Comparison of Allergic Rhinitis Treatments on Patient Satisfaction: A MASK-air and EAACI Methodological Committee Report. Allergy. 2025 Sep 26. doi: 10.1111/all.70055. Epub ahead of print. PMID: 41001805

- azelastyną i mometazonem w politerapii. W opracowaniu wtórnym Sousa-Pinto 2025 mediana średniego wieku wynosiła 35,3 lat.

Proszę o przedstawienie dowodów dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z technologiami opcjonalnymi w całej wnioskowanej grupie wiekowej, dla porównania z produktem złożonym zawierającym olopatadynę i mometazon oraz terapii skojarzonej azelastyny chlorowodorkiem i flutykazonu propionianem w postaci osobnych produktów leczniczych”.

Odpowiedź:

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wszystkie możliwe porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami.

W zakresie badań biodostępności dotyczących porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem terapii skojarzonej chlorowodorkiem azelastyny i propionianem flutykazonu w postaci osobnych produktów leczniczych – brak jest badań w populacji 12-18 roku życia, przy czym nie istnieją przesłanki wskazujące na istotne różnice w biodostępności w zależności od wieku, zatem badania te wydają się być reprezentatywne dla wszystkich kategorii wiekowych pacjentów z wnioskowanego wskazania.

W przypadku opracowania Sousa-Pinto i wsp. 2025 pomimo, że mediana wieku pacjentów z badań włączonych do przeglądu to około 35 lat, to jednakże nie oznacza, że w analizie tej nie uwzględniono młodszych pacjentów. Należy zaznaczyć, że w kryteriach włączenia do przeglądu Sousa-Pinto 2025 [ref. 10 w zaktualizowanej AKL] określono wiek pacjentów z ANN na ≥ 12 lat, a więc zgodny z założeniami wnioskowanego wskazania dla produktu złożonego Flutixon Nasal.

W odpowiedzi na uwagę Agencji, w poniższej tabeli przeanalizowano kryteria włączenia do badań dla azelastyny/flutykazonu i olopatadyny/mometazonu pod względem wieku, uwzględnionych w ww. przeglądzie systematycznym Sousa-Pinto 2025.

W zdecydowanej większości badań dla obu produktów złożonych kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 12 lat, zatem porównania pomiędzy tymi dwoma opcjami są reprezentatywne dla zarejestrowanego i wnioskowanego wskazania pod względem wieku.

Badania dla produktu złożonego azelastyna-flutykazon lub olopatadyna/mometazon z przeglądu Sousa-Pinto.

Badanie	Kryteria kwalifikacji do badania w zakresie wieku
Badania dla azelastyny/flutykazonu	
Krohn IK, 2018 (NCT02238353)	18 - 60 lat
Hampel FC, 2010 (NCT00660517)	≥12 roku życia
Carr W, 2012 (NCT00651118)	≥12 roku życia (3 duże badania RCT)
Carr W, 2012 (NCT00740792)	
Carr W, 2012 (NCT00883168)	
NCT02230696	12 – 65 lat
Badanie dla olopatadyna/mometazon	
Segall N, 2019 (NCT02709538)	≥12 roku życia
Gross GN, 2019 (NCT02870205)	≥12 roku życia
Hampel FC, 2019 (NCT02631551)	≥12 roku życia
Andrews CP, 2020 (NCT02318303)	≥12 roku życia

- Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. 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. doi:10.1016/j.anai.2010.06.008 <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00660517>
- Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1282-1289 e10. doi:10.1016/j.jaci.2012.01.077 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418065/>
- Kortekaas Krohn I, Callebaut I, Alpizar YA, Steelant B, van Gerven L, Skov PS, et al. MP29-02 reduces nasal hyperreactivity and nasal mediators in patients with house dust mite-allergic rhinitis. *Allergy* 2018;73(5):1084-1093. doi:10.1111/all.13349 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02238353>
- NCT02230696 - Comparative Safety and Efficacy of Two Steroid Treatments in the Relief of the Symptoms of Seasonal Allergic Rhinitis. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02230696>
- Segall N, Prenner B, Lumry W, Caracta CF, Tantry SK. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2019;40(5):301-310. doi:10.2500/aap.2019.40.4233 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248471/>
- Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, Tantry SK. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122(6):630-638 e3. doi:10.1016/j.anai.2019.03.017 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30910440/>
- Hampel FC, Pedinoff AJ, Jacobs RL, Caracta CF, Tantry SK. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2019;40(4):261-272. doi:10.2500/aap.2019.40.4223 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31053180/>
- Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, Tantry SK. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(2):171-178 e2. doi:10.1016/j.anai.2019.11.007 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734334/>

Podobnie w przypadku badań dla:

- monoterapii donosowym mometazonem, włączono również badania kwalifikujące pacjentów w wieku ≥12 lat (np. Drouin M, Yang WH, Bertrand B, van Cauwenberge P, Clement P, Dalby K, et al. Once daily mometasone furoate aqueous nasal spray is as effective as twice daily beclomethasone dipropionate for treating perennial allergic rhinitis patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77(2):153-60. doi:10.1016/s1081-1206(10)63502-8; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8760782/>, NCT03855189 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855189> czy Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. The 194-079 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(3):237-45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9357385/>);
- monoterapii propionianem flutykazonu włączono również badania kwalifikujące pacjentów w wieku ≥12 lat (np. Munk Z, Pearlman D, Graft D, Green A, Hampel F, Pleskow W, et al. Intranasal

fluticasone propionate is effective and well-tolerated in adolescents with seasonal allergic rhinitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1994;8(1):39-46
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/pai.1994.8.39>,
van Bavel J, Findlay SR, Hampel FC, Jr., Martin BG, Ratner P, Field E. Intranasal fluticasone propionate is more effective than terfenadine tablets for seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 1994;154(23):2699-704. doi:10.1001/archinte.1994.00420230086010 czy
Dykewicz MS, Kaiser HB, Nathan RA, Goode-Sellers S, Cook CK, Witham LA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray improves nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis when used as needed (prn). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(1):44-8. doi:10.1016/S1081-1206(10)62057-1 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12877448/>)

Dodatkowo również w badaniach opisanych w załączniku 1 do niniejszego pisma dotyczącego odpowiedzi na minimalne wymagania, w części zidentyfikowanych badań z bezpośrednim porównaniem FP vs MF kwalifikowano pacjentów ≥ 12 roku życia, zatem porównania pomiędzy tymi dwoma opcjami są reprezentatywne dla wnioskowanej grupy wiekowej.

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

Uwaga 3: „Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

W przypadku niewykazania w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej wnioskowanego leku względem terapii z zastosowaniem azelastyny i mometazonu (patrz pkt I), w ramach analizy ekonomicznej należy dodatkowo przedstawić analizę kosztów konsekwencji dla porównania tych terapii.”

Odpowiedź:

Wyniki Analizy klinicznej jak i komentarz analityka Agencji (pkt I) wskazują, że nie są dostępne dane kliniczne, na podstawie których można wnioskować o przewadze którejkolwiek interwencji uwzględnionej w analizach. Wskazane różnice dotyczą wyłącznie monoterapii mometazonem vs monoterapii flutykazonem i nie zostały potwierdzone dla uwzględnionych w opracowaniach politerapii i/lub produktów złożonych. Co więcej, zaobserwowane istotne statystycznie różnice dotyczyły tylko niektórych punktów końcowych i niektórych subpopulacji i były raportowane w niektórych z dostępnych doniesień naukowych. Dodatkowo, nie ma dowodów potwierdzających możliwość przełożenia wskazanych punktów końcowych (nasilenie objawów nosowych wg TNSS oraz jakość życia oceniana w kwestionariuszu RQLQ) na długość terapii czy wagi użyteczności chorych, czyli na aspekty, które potencjalnie wpływałyby na strukturę i wyniki analizy ekonomicznej. Przy braku takich danych, analiza ekonomiczna zawiera zestawienie kosztów konsekwencji pod postacią kosztu stosowania porównywanych leków jako jedynej kategorii kosztu różniącego i liczby lat życia skorygowanych o jakość jako efektów klinicznych.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż Minister Zdrowia zdaje się nie odzwierciedlać obaw Agencji w zakresie przewagi klinicznej mometazonu nad flutykazonem, umieszczając leki zawierające te substancje

czynne we wspólnej grupie limitowej „196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa”. Zgodnie z Ustawą o refundacji leków do wspólnej grupy limitowej kwalifikują się leki o podobnej skuteczności klinicznej (art. 15 ust 2).

Uwaga 4: „Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

a. W analizie ekonomicznej odnotowano nieścisłości dotyczące przyjętych założeń w zakresie finansowania ocenianej technologii. Na str. 10 AE wskazano, że wnioskowaną technologię stanowi leczenie złożonym produktem leczniczym Flutixon Nasal współfinansowanym ze środków publicznych w ramach części A1 wykazu refundacyjnego, natomiast w Tabeli 8 (str. 32) jako założenie analizy podstawowej podano finansowanie w ramach części D1 i D2 wykazu. Proszę o doprecyzowanie, czy analiza podstawowa odnosi się do finansowania także w ramach części D1 i D2, czy wyłącznie A1 wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, oraz o odpowiednie ujednolicenie zapisów w AE.

b. W analizie jako cenę zgodną z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wskazano cenę wyznaczoną względem nierefundowanego preparatu Ryaltris (Tab. 9 s. 34). Zgodnie z przepisami ustawy cena ta powinna być oszacowana względem technologii dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Proszę o dokonanie korekty w oznaczeniach.”

Odpowiedź:

Ad a. dotyczy sposobu finansowania leku w części A1 vs D1,D2 Wykazu

Jak przedstawiono w raporcie z Analizy ekonomicznej (rozdział 2.1.) rozważana decyzja dotyczy wpisania wnioskowanej technologii do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”).

Wnioskodawca nie ma możliwości aplikować o wpisanie leku do części D1 i D2 Wykazu. Niemniej jednak z uwagi na dotychczasowe postępowanie Ministra Zdrowia (wpisanie leków donosowych flutykazonu i mometazonu do tych części) w analizie przyjęto włączenie wnioskowanego leku (w przypadku jego refundacji w części A1 Wykazu) również do części D1 i D2 Wykazu. Aspekt ten (części D1 i D2) został szeroko testowany w ramach analizy wrażliwości (scenariusze: „DSA 11” – „DSA 14”, „DSA 25” – „DSA 28”).

Ad b. dotyczy obliczeń zgodnych z art. 13 ust. 13 Ustawy o refundacji leków

Jak wskazano w rozdziałach 2.2., 3.4. i 3.6.2.2. raportu z Analizy ekonomicznej, żadna z opcjonalnych dla wnioskowanej technologii nie jest w pełni refundowana w Polsce. Wyłącznie leki jednoskładnikowe flutykazonu i mometazonu są finansowane ze środków publicznych, ale dotyczy to tylko monoterapii; drugi składnik produktu złożonego będącego przedmiotem wniosku – azelastyna – nie jest refundowany.

Można więc stwierdzić, że żadna z opcjonalnych technologii nie jest technologią refundowaną i na tej podstawie nie przeprowadzać obliczeń, o których mowa w art. 13 ust. 13 Ustawy o refundacji leków.

Z uwagi na charakter analizy ekonomicznej, realizacja aspektów o których mowa w art. 13 ust. 13 Ustawy o refundacji leków nie ma wpływu na wnioski i raportowane wyniki (progowe ceny zgodne z art. 13 ust. 13 Ustawy o refundacji leków takie same jak jedna z cen określona dla zrównania kosztów).

Niemniej jednak, w związku z komentarzem Agencji, wskazano cenę potencjalnie zgodną z art. 13 ust. 13 Ustawy o refundacji leków.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż w Analizie wpływu na budżet wykazano że preparaty złożone azelastyny z flutykazonem są aktualnie szeroko wykorzystywane w Polsce pomimo braku refundacji

[REDAKTOWANE] liczba pacjentów stosujących podobny produkt złożony olopatadyny i mometazonu jest prawie [REDAKTOWANE] wyższa.

Powyższe oznacza, że politerapie uwzględniające refundowany składnik stanowią tylko niewielki udział w przejmowanym rynku sprzedaży. Świadczy to również o niezaspokojonych potrzebach pacjentów w stanie klinicznym wskazanym w wniosku.

V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

***Uwaga 5:** „Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).*

BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych. W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. Dlatego zasadnym byłoby przedstawienie dodatkowego wariantu oszacowań z uwzględnieniem danych epidemiologicznych. Jeśli taki wariant nie jest możliwy, proszę o przedstawienie odpowiedniego uzasadnienia.”

Odpowiedź:

Nie są dostępne wiarygodne informacje epidemiologiczne pozwalające na określenie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii w Polsce. Dostępne dane, zarówno epidemiologiczne jak i te raportowane do NFZ, zostały przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego. Wynika z nich że w Polsce chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa jest około 1,1 mln (dane NFZ) lub około 31% respondentów badania ECAP (ang. *Epidemiology of Allergic Diseases in Poland*). Niemniej jednak dane te nie są wystarczające z uwagi na farmakoepidemiologiczne wymogi kalkulacji liczby populacji docelowej dla wnioskowanej technologii, odpowiadające charakterystycznym cechom wnioskowanego wskazania, a mianowicie:

- stopniu nasilenia objawów od umiarkowanego do ciężkiego;

- niewystarczającej odpowiedzi na „stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid” (tj. niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię donosową).

Ww. aspekty wymagają szczegółowego wywiadu lekarskiego (co najmniej: stopień nasilenia objawów obecnie oraz historia leczenia choroby) przeprowadzonego u każdego pacjenta włączonego do badania epidemiologicznego lub analizy danych NFZ; powyższe aspekty nie są dostępne w obrębie standardowych badań epidemiologicznych lub danych dostępnych dla analityków z NFZ. Co więcej preparaty azelastyny (zarówno jednoskładnikowe jak i dwuskładnikowe) nie są objęte refundacją w Polsce, więc ich dostępność w danych raportowanych do NFZ jest istotnie ograniczona.

Tym samym, mając na uwadze wysoką niepewność wyników wariantu epidemiologicznego (którego przeprowadzenie nie jest możliwe z uwagi na ograniczoną dostępność danych epidemiologicznych i tych raportowanych do NFZ) analiza wpływu na budżet dla wnioskowanej technologii została przeprowadzona z uwzględnieniem przede wszystkim danych sprzedażowych odpowiednich leków w Polsce – uwzględniono dane dotyczące liczby recept realizowanych dla pacjentów z naczyniowym i alergicznym nieżytem nosa (ICD-10: J30) łącznie z rynku prywatnego oraz rynku leków refundowanych, uzyskane od IQVIA Poland. Cechy charakterystyczne wnioskowanego wskazania oceniono pośrednio poprzez identyfikację odpowiednich kombinacji substancji czynnych, które mogą być zastosowane w analizowanym wskazaniu (tylko 2 substancje czynne z tej samej lub podobnej klasy leków) oraz zawężeniu analizowanego wskazania do świadczeniobiorców z odpowiednim rozpoznaniem. Uznano, że przy braku odpowiednich danych epidemiologicznych ww. schemat postępowania obarczony jest znacząco wyższą wiarygodnością niż jakikolwiek wariant epidemiologiczny (np. wymaga mniejszej liczby parametrów niepewnych do oceny w ramach analizy wrażliwości).

VI. Dodatkowe uwagi

Uwaga: „Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych cen przyjętych komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.”

Odpowiedź:

Analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet zaktualizowano w oparciu o następujące aspekty:

- uwzględniono aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – uwzględniono wykaz obowiązujący od 1 października 2025 (referencja [37] analiz);

- uwzględniono najnowszy komunikat DGL NFZ w sprawie średniego kosztu niektórych substancji czynnych – uwzględniono dane za lipiec 2025 dostępne w październiku 2025 (referencja [34] analiz);
- uwzględniono najnowszy komunikat refundacyjny DGL NFZ – uwzględniono dane za okres styczeń – lipiec 2025 dostępne w październiku 2025 (referencja [36] analiz);
- uwzględniono najnowszy komunikat DEF NFZ dotyczący wykonania budżetu na refundację NFZ – uwzględniono dane za okres styczeń – sierpień 2025 roku dostępne w październiku 2025 (referencja [29] analiz);
- sprawdzono i zaktualizowano ceny leków azelastyny (jednoskładnikowych i złożonych z flutykazonem) i leku Ryaltris® (olopatadyna, mometazon) na rynku prywatnym, określone na podstawie danych z portalu Pharmindex, portalu Medycyna Praktyczna i przeszukania zasobów internetowych (najtańsza dostępna oferta internetowa).