



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Flutixon Nasal (Azelastini hydrochloridum
+ Fluticasoni propionas)
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.
Analiza weryfikacyjna

DRe.423.3.3.2025

Data ukończenia: 11.12.2025

KARTA NIEJAWNOŚCI.

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Pharma S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Pharma S.A.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)¹ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)¹ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907, 1192)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192);

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ANN	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i>)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB, BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
Aze	azelastyna
CCA	analiza konsekwencji kosztów (ang. <i>cost consequence analysis</i>)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	ang. <i>Canadian Drug Agency</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FP	propionian flutykazonu
G-BA	niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
iNAH	donosowe leki antyhistaminowe (ang. <i>Intranasal Antihistamine</i>)
INCS	donosowe glikokortykosteroidy (ang. <i>Intranasal Corticosteroid</i>)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
iTNSS	natychmiastowy całkowity wynik objawów nosowych (ang. <i>instantaneous Total Nasal Symptom Score</i>)
iTOSS	natychmiastowy całkowity wynik objawów ocznych (ang. <i>instantaneous Total Ocular Symptom Score</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
Olo/Mom	olopatadyna/mometazon
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
pCODR	ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>

PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2025 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2025 poz. 1557)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RQLQ	kwestionariusz jakości życia związanej z alergicznym nieżytem nosa (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
rTNSS	odzwierciedlony całkowity wynik objawów nosowych (ang. <i>reflective Total Nasal Symptom Score</i>)
rTOSS	odzwierciedlony całkowity wynik objawów ocznych (ang. <i>reflective Total Ocular Symptom Score</i>).
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMD	standaryzowana średnia różnica (ang. <i>Standardized Mean Difference</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNSS	całkowity wynik objawów nosowych (ang. <i>Total Nasal Symptom Score</i>)
TOSS	całkowity wynik objawów ocznych (ang. <i>Total Ocular Symptom Score</i>)
TSI	całkowity wskaźnik satysfakcji (ang. <i>Total Satisfaction Index</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, 1192)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 1461, 1537.)
VAS	skala wizualno-analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	ważona średnia różnica (ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.1.2. Ocena badań	24
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
5. Ocena analizy ekonomicznej	40
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	40
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2. Wyniki analizy progowej	43
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	43
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	45
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	48
6. Ocena analizy wpływu na budżet	49
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	49
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	49
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	49
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	52
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	52
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	52
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	55
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	56

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	57
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	58
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	60
10.	Źródła	61

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.09.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1899.2025.2.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Flutixon Nasal (Azelastrini hydrochloridum + Fluticasoni propionas), aerozol do nosa, zawiesina, (137 mcg + 50 mcg)/dawkę donosową, 1 butelka, GTIN: 05900411013222
- Wnioskowane wskazanie:

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.

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Adamed Pharma S.A.

ul. M. Adamkiewicza 6A, Pieńków

05-152 Czosnów

Polska

Wnioskodawca

Adamed Pharma S.A.

ul. M. Adamkiewicza 6A, Pieńków

05-152 Czosnów

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją 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. Produkt leczniczy Flutixon Nasal nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Flutixon Nasal jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Nie zaproponowano mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna nie budzi zastrzeżeń. Natomiast zastrzeżenia odnośnie do poziomu odpłatności oraz grupy limitowej zostały szerzej przytoczone w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego do uzupełnienia

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Flutixon Nasal, aeroszol do nosa zawiesina, 137 mcg + 50 mcg, 23 g					50%	

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalny stan błony śluzowej nosa objawiający się kichaniem, świądem, zatkaniem i wyciekami z nosa, trwającymi ≥ 1 godz. dziennie przez ≥ 2 dni. Występuje w postaci okresowej (krócej niż 4 dni w tygodniu lub 4 tygodnie) lub przewlekłej (dłużej). Objawy mogą mieć różne nasilenie, od łagodnych do umiarkowanych lub ciężkich, w zależności od wpływu na sen, codzienne czynności i pracę. ANN może być wywołany przez alergeny sezonowe (np. pyłki roślin) lub całoroczne (np. roztocza), a także może występować w formie miejscowej lub uogólnionej, w zależności od wyników testów skórnych i oznaczeń IgE.

Alergiczne zapalenie spojówek jest reakcją alergiczną, która obejmuje powieki, spojówki i rogówkę, zazwyczaj w odpowiedzi na alergeny, takie jak pyłki roślin, sierść zwierząt czy pleśń. Alergiczne zapalenie spojówek to reakcja na alergeny (pyłki, sierść, pleśń) obejmująca powieki i spojówki, objawiająca się świądem, łzawieniem, zaczerwienieniem i obrzękiem oczu. Rozpoznanie obu chorób opiera się na wywiadzie klinicznym, testach alergicznym, a także ocenie obecności IgE swoistego dla danego alergenu. Alergiczny nieżyt nosa wymaga potwierdzenia alergenu, zwłaszcza w przypadku rozważania immunoterapii swoistej. Objawy ANN mogą ustępować po ustaniu kontaktu z alergenem, jednak przewlekły stan zapalny może prowadzić do rozwoju nadreaktywności błony śluzowej nosa, co wymaga odpowiedniego leczenia, w tym immunoterapii. Alergiczne zapalenie spojówek, choć mniej groźne w kontekście powikłań, może powodować znaczny dyskomfort, zwłaszcza w przypadkach przetrwałych. Rokowanie w przypadku ANN i alergicznego zapalenia spojówek zależy od odpowiedniego leczenia. Immunoterapia alergenowa skutecznie zmniejsza objawy, poprawia jakość życia pacjentów oraz zmniejsza ryzyko rozwoju innych alergii, w tym astmy.

Według danych NFZ (AWA Staloral 300 OT.423.0.12.2025) liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa wynosiła w latach 2021–2024 od 108,2 tys. do 144,9 tys. osób, z czego liczba pacjentów w wieku 5–17 lat od 49,2 tys. do 78,3 tys. osób. Dane te obejmują wszystkich pacjentów, u których sprawozdano inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, bez względu na rodzaj alergenu.

Źródło: AWA Staloral pyłki 2025, OT.423.0.12.2025

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca przedstawił jako komparatory dla ocenianej interwencji (Flutixon Nasal) terapię skojarzoną opartą na jednoczesnym stosowaniu donosowego glikokortykosteroidu oraz donosowego leku przeciwhistaminowego, w postaci politerapii (oddzielne preparaty), tj. azelastynę + metometazon oraz azelastynę + flutikazon, a także produkt złożony zawierający olopatadynę i metometazon (Ryaltris®).

Dobór komparatorów uzasadniono aktualną praktyką kliniczną w Polsce,

Wg wytycznych klinicznych łączenie donosowych glikokortykosteroidów oraz leków antyhistaminowych jest rekomendowane, zwłaszcza u chorych, u których objawy pozostają niekontrolowane mimo stosowania monoterapii glikokortykosteroidem (ARIA 2019, EUFOREA 2021, AAAAI/ACAAI 2020 oraz ASCIA 2024).

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny jako technologie alternatywne wskazał *stosowanie połączenia donosowego sterydu z donosowym lekiem przeciwhistaminowym, np. produkty złożone zawierające steryd + lek przeciwhistaminowy, podawane donosowo, np. olopatadyna+mometazon (Ryaltris), albo podawane donosowo, ale w osobnych produktach azelastyna i mometazon bądź azelastyna + flutykazon przy czym azelastyna nie jest refundowana.*

Analitycy Agencji uznali dobór komparatorów za zasadny oraz zgodny z aktualną praktyką kliniczną oraz opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano jedną opinię od: Dr hab. n. med. Ireny Wojsyk-Banaszak, Kierownika Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej UM w Poznaniu. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspertka, odpowiadając na pytanie „Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?” wskazała, że największym problemem *jest brak refundowanych preparatów złożonych zawierających donosowy steryd i lek przeciwhistaminowy, dostępne leki są pełnopłatne dla pacjenta; nie ma w Polsce refundowanego donosowego leku przeciwhistaminowego (refundowane są jedynie formy doustne). Nie ma też preparatów złożonych zarejestrowanych <12 rż.* Ekspertka podkreśliła również istotne konsekwencje społeczne i ekonomiczne ANN: *u osób z nieleczonym ANN dochodzi do upośledzenia jakości życia, częstych absencji w szkole i gorszych wyników w nauce u dzieci oraz absencji w pracy ich rodziców i chorych dorosłych”, co „przekłada się na wymierne koszty społeczne i ekonomiczne.* Wśród problemów związanych z aktualnym leczeniem wymieniono także działania niepożądane, z których najczęściej obserwowana jest „senność (leki antyhistaminowe). Wśród rozwiązań, jakie mogłyby poprawić sytuację pacjentów z ANN wg ekspertki jest *refundacja preparatów złożonych zawierających donosowy steryd i lek przeciwhistaminowy, również w młodszych grupach wiekowych.*

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy dla porównania z produktem złożonym olopatadyna/mometazon uwzględniono trzy badania pierwotne, w tym jedno randomizowane badanie kliniczne (Patel 2019) oraz dwa badania obserwacyjne (Fifer 2023, Sousa-Pinto 2025 – MASK-air), a także jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Sousa-Pinto 2025). W badaniu Patel 2019, które dotyczyło osób dorosłych (18–65 lat), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy azelastyną/flutykazonem a olopatadyną/mometazonem, w zakresie zmiany nasilenia całkowitych objawów nosowych ocenianych skalą TNSS ani objawów ocznych ocenianych skalą TOSS. W badaniach obserwacyjnych wykazano różnice w satysfakcji z leczenia, bez jednoznacznych różnic w skuteczności klinicznej ocenianej wskaźnikami objawowymi.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących produkt złożony azelastyna/flutykazon z terapią skojarzoną azelastyny i flutykazonu stosowanych jako osobne preparaty. Wnioskowanie o porównywalnej skuteczności oparto na dwóch badaniach biodostępności u zdrowych ochotników (Derendorf 2012, Qi 2023), które nie dostarczają danych dotyczących skuteczności klinicznej ani jakości życia. Dodatkowo uwzględniono pięć przeglądów systematycznych z metaanalizami badań RCT (Sousa-Pinto 2024, Zhong 2022, Debbaneh 2019, Feng 2016, Zhang 2025), w których porównywano produkt złożony z monoterapiami azelastyną i flutykazonem oraz z placebo. W metaanalizach Sousa-Pinto 2025, Zhong 2022 i Debbaneh 2019 wykazano statystycznie istotną, ale nieistotną klinicznie przewagę produktu złożonego azelastyna/flutykazon nad azelastyną w zakresie TNSS.

W porównaniu z flutykazonem (furoinianem lub propionianem) efekt dla TNSS w metaanalizach Sousa-Pinto 2025 oraz Debbaneh 2019 był statystycznie istotny, ale nie był klinicznie istotny. Dla objawów ocznych (TOSS) istotność kliniczna nie została osiągnięta w porównaniach z azelastyną ani z flutykazonem, mimo że w części analiz (Sousa-Pinto 2025) różnice były statystycznie istotne.

W zakresie jakości życia ocenianej kwestionariuszem RQLQ, terapia skojarzona azelastyna/flutykazon wykazała istotną klinicznie poprawę w porównaniu z placebo oraz monoterapią azelastyną lub flutykazonem.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schemat azelastyna + flutykazon z terapią azelastyna + mometazon w postaci osobnych produktów. Wnioskowanie oparto na pośrednim porównaniu flutykazonu i mometazonu, przeprowadzonym na podstawie trzech metaanaliz sieciowych (Sousa-Pinto 2025, Soe 2023, Li 2024) oraz dziewięciu badań RCT o wysokiej heterogeniczności. Wyniki tych analiz wskazują na porównywalną skuteczność obu glikokortykosteroidów w redukcji objawów nosowych oraz poprawie jakości życia.

Dodatkowo do przeglądu włączono dziewięć jednoramiennych badań obserwacyjnych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których wykazano, że stosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon wiązało się z szybką i istotną redukcją nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa w skali VAS, utrzymującą się niezależnie od fenotypu choroby, wieku pacjentów oraz współistnienia astmy, a także z wysokim odsetkiem pacjentów osiagających dobrą lub częściową kontrolę objawów. Dodatkowo obserwowano poprawę jakości snu, jakości życia i węchu, zmniejszenie zużycia leków przeciwastmatycznych, ograniczenie jednoczesnego stosowania wielu leków oraz redukcję liczby wizyt lekarskich i aptecznych.

Główne ograniczenia analizy klinicznej dotyczą braku badań bezpośrednio porównujących azelastynę/flutykazon z terapiami skojarzonymi w postaci osobnych produktów, ograniczonej jakości metodologicznej dostępnych badań pierwotnych i wtórnych oraz brak badań RCT w populacji 12–18 lat.

Analiza bezpieczeństwa

Produkt złożony azelastyna/flutykazon (Aze/Flu) wykazuje profil bezpieczeństwa porównywalny z innymi terapiami donosowymi stosowanymi w leczeniu alergicznego nieżytu nosa. W badaniu Patel 2019 Aze/Flu nie różnił się istotnie pod względem częstości zdarzeń niepożądanych ani ryzyka przerwania terapii, w porównaniu z produktem złożonym olopatadyna/mometazon (Olo/Mom).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon vs azelastyna i flutykazon w postaci osobnych produktów, wnioskodawca oparł się na przeglądach systematycznych z metaanalizami badań RCT, porównujących produkt złożony azelastyna/flutykazon względem monoterapii azelastyną, monoterapii flutykazonem lub placebo. W porównaniach z azelastyną, flutykazonem lub placebo (Zhong 2022, Feng 2016, Sousa-Pinto 2025, Zhang 2025) Aze/Flu wiązał się głównie z łagodnymi i przejściowymi działaniami niepożądanymi, najczęściej gorzkim smakiem, bólem głowy lub zaburzeniami smaku, bez istotnych różnic w zakresie senności, krwawień z nosa czy ryzyka przerwania terapii.

Nie zidentyfikowano żadnych badań pierwotnych porównujących bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem terapii skojarzonej azelastyna + mometazon w postaci osobnych produktów, dlatego przeprowadzono jedynie ocenę samych kortykosteroidów (flutykazon vs mometazon) na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Sousa-Pinto 2025. Analiza pośrednia propionian flutykazonu vs fuorinian mometazonu wykazała brak istotnych różnic w częstości zdarzeń niepożądanych ani ryzyka przerwania terapii (Sousa-Pinto 2025), chociaż metaanaliza Li 2024 wskazała istotnie wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych przy flutykazonie.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, stosowanie leku Flutixon Nasal z perspektywy NFZ jest droższe o ok. 29 zł względem politerapii azelastyny z flutykazonem oraz o ok. 30 zł względem politerapii azelastyny z mometazonem. Ze względu na fakt, iż preparat Ryaltris jest lekiem w całości nierefundowanym, wnioskodawca odstąpił od przedstawiania porównania z tym komparatorem z perspektywy płatnika publicznego. Z perspektywy wspólnej terapia wnioskowanym lekiem jest tańsza od stosowania każdego z komparatorów (o ok. 25 zł względem politerapii azelastyny z flutykazonem, o ok. 8 zł względem produktu złożonego Ryaltris oraz o ok. 23 zł względem politerapii azelastyny z mometazonem). Należy zwrócić uwagę, że scenariusz podstawowy analizy wnioskodawcy uwzględnia założenie o włączeniu wnioskowanego leku do wykazów D1 i D2 (leki bezpłatne dla pacjentów <18 lat oraz ≥65 lat). W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym lek jest nieobecny w ww. wykazach (co skutkuje mniejszym obciążeniem dla budżetu płatnika publicznego, a większym dla pacjentów).

Największy wpływ na wyniki inkrementalne analizy z perspektywy NFZ miało: nieuwzględnienie wnioskowanego leku w wykazie leków bezpłatnych D1 i D2 (), uwzględnienie ryczałtowej odpłatności leku Flutixon Nasal (), a także uwzględnienie refundacji wnioskowanego leku we wspólnej grupie limitowej z flutykazonem (). Największy wpływ na wyniki analizy z perspektywy wspólnej miały założenia dotyczące: sposobu refundacji wnioskowanej technologii (), dobowej dawki azelastyny, flutykazonu i mometazonu (przy przyjęciu najniższego zużycie azelastyny (2 rozpylenia na dobę) wnioskowana technologia była), kosztu komparatorów ().

) i długości horyzontu czasowego ().

Ponadto należy podkreślić, że w analizie podstawowej wnioskodawcy koszt leków nierefundowanych przyjęto na podstawie średnich kosztów jednostkowych preparatów wg cen dostępnych na portalu Medycyny Praktycznej (mp.pl). Natomiast uwzględnienie w analizie najniższych cen jednostkowych dla komparatorów nierefundowanych

). Z kolei uwzględnienie kosztów nierefundowanych komparatorów wg najniższych cen odnalezionych w aptekach internetowych

Ograniczeniem analizy jest również brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z terapiami skojarzonymi w postaci osobnych produktów, zatem założenie o porównywalnej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem tych komparatorów charakteryzuje się znaczną niepewnością. W opinii wnioskodawcy: 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, a 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.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Flutixon Nasal we wnioskowanym wskazaniu wyniosą ok. 4,2 mln zł w I roku refundacji i ok. 10,7 mln zł w II roku refundacji (wnioskodawca nie zaproponował RSS). Z perspektywy wspólnej objęcie refundacją wnioskowanego leku będzie skutkowało oszczędnościami ok. 151 tys. zł i ok. 403 tys. zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie maksymalnym wykazały, że dodatkowe wydatki płatnika z perspektywy NFZ wyniosą

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie minimalnym wykazały, że dodatkowe wydatki płatnika z perspektywy NFZ wyniosą

Ponadto należy zwrócić uwagę, że, podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, w analizie podstawowej wnioskodawcy koszt leków nierefundowanych określono na podstawie średnich kosztów jednostkowych preparatów z dostępną ceną na portalu Medycyny Praktycznej (mp.pl). Przyjęcie w analizie kosztu komparatorów wg najniższych jednostkowych cen powoduje zmianę wnioskowania z perspektywy wspólnej BIA

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest również niepewność szacunków populacji docelowej, które wnioskodawca oparł na danych sprzedażowych. Potencjalną trudność może stanowić także oszacowanie prawdopodobnej zwiększonej przyszłej sprzedaży leku złożonego azelastyny+flutykazon, związanej z objęciem refundacją wnioskowanego leku. Wątpliwości budzi założenie o od obecnie nierefundowanego produktu złożonego Ryaltris oraz politerapii stanowiących komparatory w niniejszej AWA, które zgodnie z analizą ekonomiczną są terapiami droższymi z perspektywy wspólnej od terapii lekiem Flutixon Nasal. Niestety w ramach prac nad AWA otrzymano tylko jedną opinię od ekspertki klinicznej, która nie podjęła się oszacowania odsetka pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana po objęciu jej refundacją, jednak otrzymane przez Agencję dane NFZ wydają się być spójne z szacunkami wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu złożonego Flutixon Nasal. W ocenianym wskazaniu odnaleziono natomiast 4 rekomendacje dotyczące innego leku złożonego Dymista (azelastyna + flutykazon). Dwie z tych rekomendacji były pozytywne (SMC 2014 oraz HAS 2014), a jedna negatywna (CADTH 2015). Natomiast irlandzka agencja NCPE nie wydała rekomendacji dla tego leku, zamieszczając jedynie krótką informację, iż „pełna ocena farmakoekonomiczna nie jest zalecana”.

W rekomendacjach kanadyjskiej oraz francuskiej podkreślono, że korzyść kliniczna ocenianego produktu złożonego (azelastyna + flutykazon) jest niepewna jeśli chodzi o porównanie z aktywnymi komparatorami, natomiast wykazano korzyść w porównaniu z placebo. Dodatkowo pozytywna rekomendacja szkockiej agencji SMC uwzględnia korzyści płynące z Programu Dostępu Pacjenta (PAS), który poprawia opłacalność leku.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Flutixon Nasal (Azelastini hydrochloridum + Fluticasoni propionas), aerozol do nosa, zawiesina, (137 mcg + 50 mcg)/dawkę donosową, 1 butelka, GTIN: 05900411013222
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki obkurczające naczynia krwionośne i inne preparaty donosowe do stosowania miejscowego, preparaty złożone kortykosteroidy, flutykazon, kod ATC: R01AD58
Droga podania	Aerozol do nosa, zawiesina.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	FLUTIXON NASAL zawiera azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, które różnią się mechanizmem działania i wykazują działanie synergistyczne w odniesieniu do łagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz zapalenia błony śluzowej nosa z zapaleniem spojówek. Flutykazonu propionian Flutykazonu propionian jest syntetycznym kortykosteroidem trójfluorowanym, cechującym się bardzo dużym powinowactwem do receptora glikokortykoidowego i wykazującym silne działanie przeciwzapalne, tj. 3-5-krotnie silniejsze niż deksametazon w przypadku analizy siły wiązania z ludzkim receptorem glikokortykoidowym i testach ekspresji genów. Azelastyny chlorowodorek Azelastyna, pochodna ftalazynonu, sklasyfikowana jest jako silny, długo działający związek przeciwalergiczny o właściwościach selektywnego antagonisty receptora H1, stabilizujących mastocyty oraz przeciwzapalnych. Dane z badań 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
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	URPL pozwolenie nr 28779 wg procedury zdecentralizowanej (DCP) z dnia 01.04.2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Łagodzenie objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające. Produkt leczniczy FLUTIXON NASAL nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Flutixon Nasal (aktualizacja: 05.10.2025 r.)

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA): <https://pta.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP): <https://ptchp.org/>
- Global Initiative for Asthma (GINA): <https://ginasthma.org/reports/>
- European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA): <https://www.euforea.eu/>
- British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI): <https://www.bsaci.org/>
- Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI): <https://www.csaci.ca/>
- American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI): <https://www.aaaai.org/>
- American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI): <https://acaai.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.11.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych wytycznych opublikowanych po 2019 r.

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych klinicznych: polskie: ARIA -Polska, światowe: ARIA 2019, EUFOREA 2021, amerykańskie: AAAAI/ACAAI 2020 oraz australijskie i nowozelandzkie: ASCIA 2024.

W czterech spośród pięciu analizowanych dokumentów – ARIA 2019, EUFOREA 2021, AAAAI/ACAAI 2020 oraz ASCIA 2024 – połączenie donosowego glikokortykosteroidu (ang *Intranasal Corticosteroid*, INCS) z donosowym lekiem przeciwhistaminowym (ang *Intranasal Antihistamine*, INAH) jest rekomendowane, zwłaszcza u chorych, u których objawy pozostają niekontrolowane mimo stosowania monoterapii glikokortykosteroidem. Terapia ta cechuje się szybszym początkiem działania, większą skutecznością kliniczną i poprawą jakości życia pacjentów w porównaniu z monoterapią.

Wytyczne ARIA 2019 uznają kombinację flutykazonu z azelastyną (MP-Aze-Flu) za jedną z kluczowych opcji terapeutycznych w ciężkich postaciach AR lub w przypadkach, gdy konieczne jest szybkie złagodzenie objawów. EUFOREA 2021 rozszerza te zalecenia na populację pediatryczną, rekomendując stosowanie terapii łączonej u dzieci powyżej 6. roku życia, gdy monoterapia INCS jest niewystarczająca. Amerykańskie wytyczne AAAAI/ACAAI z 2020 roku formułują podobne zalecenia oparte na wysokiej jakości dowodach, sugerując rozważenie terapii złożonej w umiarkowanych lub ciężkich przypadkach alergicznego (SAR, PAR) i niealergicznego nieżytu nosa, zwłaszcza przy braku odpowiedzi na leczenie pojedynczym preparatem. Z kolei australijsko-nowozelandzkie wytyczne ASCIA z 2024 roku wymieniają kombinację INCS i INAH jako jedną z opcji leczenia pierwszego rzutu, podkreślając jej praktyczne zastosowanie i dobrą tolerancję.

Jedynie wytyczne ICAR 2023 nie odnoszą się bezpośrednio do terapii łączonej INCS i INAH, choć wspominają o możliwości stosowania połączeń INCS z innymi lekami w wybranych przypadkach. Odnalezione wytyczne kliniczne potwierdzają, że terapia łączona donosowego glikokortykosteroidu i leku przeciwhistaminowego stanowi skuteczną, bezpieczną i szybko działającą strategię leczenia u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, u których monoterapia nie zapewnia pełnej kontroli objawów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

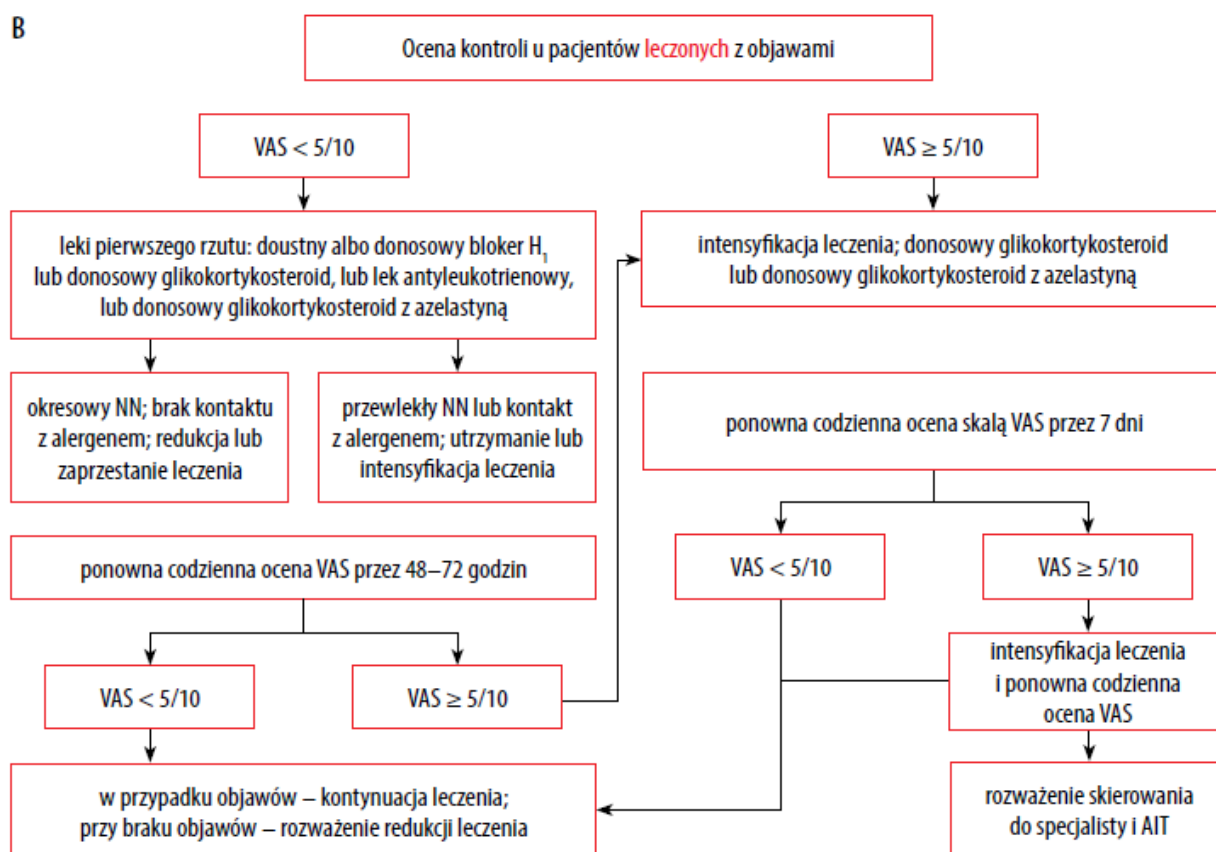
Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ARIA 2019 (Świat)	1. Doustne lub donosowe leki przeciwhistaminowe H1 są mniej skuteczne niż donosowe kortykosteroidy (INCS) w kontroli wszystkich objawów nieżytu nosa. Jednak H1-antyhistaminy są skuteczne u wielu pacjentów z łagodną postacią choroby, a wielu pacjentów preferuje leki doustne zamiast donosowych. 2. Nie osiągnięto konsensusu co do względnej skuteczności doustnych w porównaniu z donosowymi H1-antyhistaminami. 3. U pacjentów z ciężkim nieżytem nosa INCS stanowią leczenie pierwszego rzutu. Jednak potrzebują one kilku dni, aby osiągnąć pełną skuteczność. 4. Połączenie doustnych H1-antyhistamin z INCS nie zapewnia lepszej skuteczności niż stosowanie samego INCS. 5. MPAzeFlu, preparat łączący donosowy flutikazon (FP) i azelastynę (Aze) w jednym urządzeniu, jest bardziej skuteczny niż monoterapia i jest wskazany u pacjentów, u których monoterapia donosowym glikokortykosteroidem jest niewystarczająca, u pacjentów z ciężkim AR lub u tych, którzy oczekują szybkiego złagodzenia objawów. Badanie w tzw. komorze alergenowej potwierdziło szybkie działanie tej kombinacji.
ARIA 2019 (Polska)	1. Doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe H1 są mniej skuteczne niż donosowe glikokortykosteroidy (INCS) w kontrolowaniu wszystkich objawów nieżytu nosa. Są jednak skuteczne u wielu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby i często pacjenci chętniej wybierają leki doustne niż donosowe 2. Porównanie doustnych leków przeciwhistaminowych H1 z donosowymi daje różne wyniki w poszczególnych wytycznych i nie wypracowano ostatecznych wniosków 3. U pacjentów z ciężką postacią nieżytu nosa INCS stanowią terapię pierwszego wyboru, jednak pełną skuteczność osiągają po kilku dniach 4. Połączenie doustnego leku przeciwhistaminowego H1 z INCS nie charakteryzuje się większą skutecznością niż sam INCS jednak stosowanie tego połączenia jest powszechną praktyką 5. MPAzeFlu, będący połączeniem donosowego propionianu flutykazonu (FP) i azelastyny (Aze) w jednym urządzeniu dozującym, jest bardziej skuteczny niż monoterapia, a wskazaniem do zastosowania tego preparatu jest brak skuteczności monoterapii z użyciem INCS u pacjentów z ciężką postacią ANN lub pacjentów, którzy oczekują szybkiego ustąpienia objawów. Czas, po jakim preparat łączony rozpoczyna działanie, został potwierdzony w badaniu w komorze alergenowej 6. Wszystkie zalecane leki uważa się za bezpieczne w standardowej dawce. Doustne leki przeciwhistaminowe H1 pierwszej generacji mają działanie sedatywne i należy ich unikać, podobnie jak zbyt długiego stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne błony śluzowej nosa 7. Domięśniowe glikokortykosteroidy typu depot są przeciwwskazane w ANN
ICAR 2023 (Świat)	<u>Zalecenia dotyczące farmakoterapii alergicznego nieżytu nosa wg ICAR-Allergic Rhinitis 2023.</u> Silnie zalecane: ○ Doustne leki przeciwhistaminowe H1 nowej generacji ○ Donosowe leki przeciwhistaminowe H1 ○ Donosowe kortykosteroidy (INCS)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Donosowa sól fizjologiczna Zalecane - Donosowy kromoglikan (DSCG). Opcjonalne - Doustne kortykosteroidy –krótkotrwała terapia w ostrych epizodach zatkania nosa. - Leki obkurczające - krótkotrwała terapia - Antagoniści receptora leukotrienowego (LTRA) – rozważa się, gdy inne terapie są przeciwwskazane. - Terapie biologiczne (Omalizumab, Dupilumab) - Probiotyki – jako terapia wspomagająca - Doustny lek przeciwhistaminowy H1 nowej generacji w połączeniu z pseudoefedryną – krótki czas stosowania - Doustny lek przeciwhistaminowy H1 nowej generacji + INCS - Doustny lek przeciwhistaminowy H1 nowej generacji + LTRA - gdy inne terapie są niewystarczające - INCS + LTRA – w astmie - INCS + leki obkurczające - INCS + Donosowe antycholinergiki u pacjentów z uporczywą wodnistą wydzieliną z nosa Nie rekomendowane - Doustne kortykosteroidy: do rutynowego stosowania - Donosowe kortykosteroidy, niestandardowe podawanie: - Iniekcyjne kortykosteroidy - Doustne leki obkurczające: do stosowania rutynowego - Donosowe leki obkurczające: Stosować tylko krótkoterminowo; ryzyko efektu odbicia, suchość i dyskomfort. - LTRA jak pierwsza linia monoterapii - Doustne leki antyhistaminowe + LTRA w pierwszej linii terapii - INCS + LTRA – wyłącznie dla AR
EUFOREA 2021 (Świat)	<u>Alergiczny nieżyt nosa u dzieci i nowy algorytm EUFOREA</u> Farmakoterapia 1. Leki przeciwhistaminowe - Stosowane jako leki pierwszego rzutu. - Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, działające sedatywnie, nie mają solidnych dowodów na skuteczność, a wiadomo, że mogą powodować działania niepożądane, takie jak spowolnienie psychomotoryczne i zaburzenia zachowania, dlatego nie są zalecane. - Istnieją dowody na równoważną skuteczność i bezpieczeństwo kilku leków przeciwhistaminowych drugiej generacji w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u dzieci: - Rupatadyna – skuteczność w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i spojówek u dorosłych i dzieci (poziom dowodów Ia, zalecenie A) - U dzieci w wieku 6–11 lat cetyryzyna, ale nie loratadyna, była skuteczniejsza od placebo. - W badaniu tajwańskim loratadyna wykazała wyższą skuteczność od ciproheptadyny. - Istnieją dowody na skuteczność feksofenadyny, która – podobnie jak bilastyna (dostępna w Europie dla dzieci powyżej 6. roku życia) – charakteryzuje się najmniejszym przenikaniem do mózgu. - Leki przeciwhistaminowe podawane doustnie są tylko umiarkowanie skuteczne w kontrolowaniu objawów nosowych, dlatego najlepiej sprawdzają się w łagodnym przebiegu AR oraz u pacjentów, u których występują inne objawy zależne od histaminy. Jeśli jeden doustny lek przeciwhistaminowy nie zapewnia kontroli objawów, należy przejść na donosowy lek przeciwhistaminowy lub kortykosteroid. - Leki przeciwhistaminowe donosowe działają szybko (ok. 15 minut) i są skuteczniejsze od doustnych. - Azelastryna wykazała skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci z AR w dwóch europejskich randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo oraz w otwartym badaniu w USA. - Olopatadyna również wykazała skuteczność w pediatrycznym AR. 2. Donosowe kortykosteroidy (INS) - Istnieją wysokiej jakości dowody potwierdzające skuteczność donosowych kortykosteroidów (INS) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u dzieci. - INS są skuteczniejsze niż leki przeciwhistaminowe H1 oraz antagoniści receptora leukotrienowego, szczególnie w łagodzeniu niedrożności nosa, choć maksymalny efekt terapeutyczny pojawia się dopiero po kilku godzinach lub dniach. INS są zalecanym leczeniem pierwszego rzutu w przypadkach umiarkowanego i ciężkiego AR. - Substancje o najmniejszej biodostępności ogólnoustrojowej po podaniu donosowym to cyklozonid, propionian flutykazonu, furoinian flutykazonu oraz furoinian mometazonu. Charakteryzują się one dobrym profilem bezpieczeństwa i są preferowane do długotrwałego stosowania u dzieci. Wzrost dziecka jest wrażliwym wskaźnikiem działania kortykosteroidów, dlatego jego monitorowanie jest istotne. - Prawidłowa technika stosowania aerozolu donosowego pozwala zmniejszyć częstość typowych działań niepożądanych, takich jak podrażnienie błony śluzowej nosa, uczucie pieczenia czy krwawienia z nosa. Długotrwałe stosowanie INS nie powoduje uszkodzenia błony śluzowej nosa. 3. Leczenie skojarzone

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U dzieci, u których objawy AR pozostają niekontrolowane pomimo regularnego stosowania INS, zaleca się dodanie leku przeciwhistaminowego. Dla dzieci powyżej 6. roku życia dostępny jest donosowy preparat złożony zawierający azelastynę i propionian flutykazonu (MP-Aze-Flu). W badaniu klinicznym preparat ten poprawił jakość życia wszystkich dzieci, choć nie wpłynął istotnie na całkowity wynik objawów nosowych — poprawa była widoczna szczególnie u tych dzieci, które samodzielnie oceniały swoje objawy, co podkreśla znaczenie samooceny. • W niektórych krajach dostępny jest również preparat złożony zawierający furoinian mometazonu i olopatadynę. Leki te działają szybko, są skuteczniejsze niż ich pojedyncze składniki stosowane osobno u osób powyżej 12. roku życia i dorosłych, oraz są dobrze tolerowane (z wyjątkiem gorzkiego smaku u części pacjentów). 4. Terapie uzupełniające • <u>INS + doustny lek przeciwhistaminowy</u> U dorosłych łączenie doustnych leków przeciwhistaminowych H1 z INS nie zwiększa skuteczności INS, z wyjątkiem okazjonalnej poprawy objawów ocznych. Kombinacja ta nie została formalnie przebadana u dzieci, jednak dodanie doustnego leku przeciwhistaminowego do INS może mieć sens w przypadku utrzymywania się objawów pozanosowych zależnych od histaminy. • <u>Antagoniści receptora leukotrienowego</u> Leki te wykazują skuteczność podobną do doustnych leków przeciwhistaminowych w leczeniu AR, choć reakcja na leczenie może być zróżnicowana genetycznie. Mogą być przydatne u dzieci z AR współistniejącym z astmą, ale wymagają monitorowania pod kątem możliwych działań niepożądanych ze strony układu nerwowego. • <u>Donosowe leki obkurczające błonę śluzową nosa</u> Powodują one skurcz naczyń i zwiększają drożność nosa, lecz nie wpływają na inne objawy nieżyty. Regularne stosowanie może prowadzić do polekowego nieżyty nosa. Krótkotrwałe stosowanie pod kontrolą specjalisty może być uzasadnione w przypadku całkowitej niedrożności nosa, aby umożliwić działanie innych aerozoli terapeutycznych. • <u>Doustne kortykosteroidy</u> Leki te mogą być przepisane przez specjalistę w przypadkach wyjątkowo ciężkich objawów. Ich stosowanie powinno być krótkotrwałe ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych. Kortykosteroidy depot podawane w iniekcjach mają niekorzystny profil bezpieczeństwa i nie powinny być stosowane.
AAAAI i ACAAI 2020	<u>Nieżyt nosa 2020: Aktualizacja wytycznych praktycznych.</u> 1. <u>Donosowe leki przeciwhistaminowe (INAH)</u> • Zalecenie 11. CBS: Sugerujemy, aby klinicysta zaoferował donosowe leki przeciwhistaminowe (INAH) jako opcję leczenia początkowego dla pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa. (Siła zalecenia: silna, jakość dowodów: wysoka) • Zalecenie 12. CBS: Sugerujemy, aby klinicysta zaoferował INAH jako monoterapię pierwszego wyboru dla pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa (Siła zalecenia: silna, jakość dowodów: wysoka) • Zalecenie 13. CBS: Sugerujemy, aby klinicysta zaoferował INAH jako opcję leczenia pierwszego wyboru dla pacjentów z przerywanym alergicznym nieżytem nosa. (Siła zalecenia: warunkowa, jakość dowodów: nieoceniona - brak badań adresujących ten konkretny problem) 2. <u>Donosowe kortykosteroidy (INCS)</u> • Zalecenie 14. CBS: Sugerujemy, aby przy wyborze monoterapii w przewlekłym alergicznym nieżycie nosa (persistent AR) preferowanym lekiem były donosowe kortykosteroidy (INCS). (Siła zalecenia: silna, jakość dowodów: wysoka) • Zalecenie 15. GRADE: Sugerujemy, aby przy leczeniu początkowym umiarkowanego/ciężkiego sezonowego alergicznego nieżyty nosa u pacjentów w wieku ≥15 lat klinicysta stosował INCS zamiast antagonisty receptora leukotrienowego (LTRA). (Siła zalecenia: silna, jakość dowodów: wysoka) 3. <u>Donosowe leki obkurczające naczynia</u> • Zalecenie 16. CBS: Sugerujemy, aby stosowanie donosowych leków obkurczających naczynia było krótkotrwałe i używane w terapii przerywanej lub epizodycznej w przypadku niedrożności nosa. (Siła zalecenia: warunkowa, jakość dowodów: niska) • Zalecenie 17. CBS: Sugerujemy, że u pacjentów z ciężkim obrzękiem błony śluzowej, który utrudnia podawanie innych donosowych leków, można rozważyć stosowanie donosowego leku obkurczającego naczynia przez maksymalnie 5 dni. (Siła zalecenia: warunkowa, jakość dowodów: nieoceniona - brak badań adresujących ten konkretny problem) 4. <u>Doustne leki obkurczające naczynia</u> • Zalecenie 18. CBS: Sugerujemy, aby doustne leki obkurczające naczynia były stosowane ostrożnie u osób starszych, u dzieci poniżej 4 roku życia oraz u pacjentów w każdym wieku z historią: arytmii serca, dławicy piersiowej, choroby naczyniowo-mózgowej, niekontrolowanego nadciśnienia, przeszkody w odpływie moczu, jaskry, nadczynności tarczycy lub zespołu Tourette'a. (Siła zalecenia: warunkowa, jakość dowodów: niska) • Zalecenie 19. CBS: Zalecamy, aby unikać stosowania doustnych leków obkurczających naczynia w pierwszym trymestrze ciąży. (Siła zalecenia: silna, jakość dowodów: niska) 5. <u>Donosowy ipratropium</u> • Zalecenie 20. CBS: Sugerujemy, aby pacjentom z całorocznym alergicznym nieżytem nosa (PAR) i niealergicznym nieżytem nosa (NAR), u których głównym objawem jest wyciek z nosa, zaoferować donosowy ipratropium. (jakość dowodów: niska dla PAR, umiarkowana dla NAR) 6. <u>Połączenie donosowych kortykosteroidów (INCS) i donosowych leków przeciwhistaminowych (INAH)</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Zalecenie 22. GRADE: Sugerujemy, aby klinicysta rozważył połączenie INCS i INAH jako leczenie początkowe umiarkowanych lub ciężkich objawów nosa w sezonowym alergicznym nieżycie nosa u pacjentów w wieku >12 lat (Siła zalecenia: warunkowa, Jakość dowodów: wysoka) • Zalecenie 23. CBS: Sugerujemy, aby klinicysta rozważył połączenie INCS i INAH w przypadku umiarkowanego/ciężkiego SAR i całorocznego AR, które są oporne na monoterapię farmakologiczną. (Siła zalecenia: warunkowa, jakość dowodów: umiarkowana) • Zalecenie 24. CBS: Sugerujemy, aby klinicysta rozważył połączenie INCS i INAH w przypadku umiarkowanego/ciężkiego niealergicznego nieżyty nosa, który jest oporny na monoterapię farmakologiczną. (Siła zalecenia: warunkowa, jakość dowodów: niska) 7. Doustne leki przeciwhistaminowe z doustnymi antagonistami leukotrienów (LTRAs) • Zalecenie 28. CBS: Sugerujemy, aby w przypadku sezonowego alergicznego nieżyty nosa (SAR) klinicysta nie łączył doustnego antagonisty leukotrienów montelukastu z doustnym lekiem przeciwhistaminowym w sytuacji, gdy objawy nie są kontrolowane samym lekiem przeciwhistaminowym. (Siła zalecenia: warunkowa, jakość dowodów: umiarkowana) Rekomendacje powstały w wyniku systematycznego procesu opracowywania wytycznych przez grupę roboczą i <i>Joint Task Force on Practice Parameters</i> (JTFPP). Oparte są na dwóch głównych źródłach: • Rekomendacje oparte o GRADE (ang. <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>), wynikające z systematycznej analizy literatury, obejmujące ograniczoną liczbę pytań, głównie dotyczących sezonowego alergicznego nieżyty nosa (SAR). • Rekomendacje oparte na konsensusie ekspertów (ang. <i>Consensus based statements</i>, CBS), tworzone w oparciu o przegląd literatury PubMed oraz doświadczenie i opinię ekspertów, wykorzystywane tam, gdzie dowody były ograniczone lub niepełne. Każda rekomendacja została oceniona pod względem: • Siły zalecenia: silna lub warunkowa. • Jakości dowodów: wysoka, umiarkowana, niska lub bardzo niska.
ASCIA 2024 (Australia i Nowa Zelandia)	Aktualizacja kliniczna dotycząca alergicznego nieżyty nosa 1. Leczenie pierwszego wyboru: • Niesedatywne leki przeciwhistaminowe (doustne lub donosowe) • Donosowe glikokortykosteroidy (INCS) • Preparaty złożone donosowe: glikokortykosteroid + lek przeciwhistaminowy 2. Inne możliwe opcje leczenia: • Płukanie nosa roztworem soli fizjologicznej (terapia solą) • Donosowe kromony • Donosowe leki przeciwocholinergiczne • Doustne antagoniści receptora leukotrienowego (LTRA) 3. Leczenie krótkotrwałe: • Leki obkurczające błonę śluzową nosa (donosowe lub doustne) • Donosowe preparaty złożone: lek obkurczający + lek przeciwhistaminowy • Ogólnoustrojowe (doustne) glikokortykosteroidy Dokument został opracowany przez ASCIA (<i>Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy</i>) – najważniejsze stowarzyszenie specjalistów immunologii klinicznej i alergologii w Australii i Nowej Zelandii. Informacje zawarte w dokumencie oparte są na opublikowanej literaturze naukowej i opinii ekspertów.



Rysunek 1. Algorytm typu step-up u pacjentów leczonych, z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe) (ARIA 2019).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Terapia skojarzona oparta na jednoczesnym podawaniu składników aktywnych leku, tj. azelastyny i flutykazonu w politerapii czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych.	W analizie klinicznej i analizach ekonomicznych. zachowana została zgodność komparatorów.	Spośród opcji dostępnych w Polsce możliwe do zastosowania są następujące połączenia INCS+donosowego leku przeciwhistaminowego • azelastyny (nierefundowanej) + flutykazonu (refundowanego) w postaci osobnych produktów (...) 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 • nierefundowanego produktu złożonego Ryaltris®, zawierającego olopatadynę+mometazon – analiza danych sprzedażowych z lat 2022–2024 wskazuje, że sprzedaż tego produktu sukcesywnie rośnie; produkt ten jest zarejestrowany w analogicznym wskazaniu jak wnioskowana interwencja (...); • azelastyny (nierefundowanej) + mometazonu (refundowanego) w postaci osobnych produktów; • azelastyny (nierefundowanej) + budesonidu (nierefundowanego) w postaci osobnych produktów; • azelastyny (nierefundowanej) + beklometazonu (nierefundowanego) w postaci osobnych produktów.	Wybór zasadny
Produkt złożony zawierający olopatadynę + mometazon.			
Azelastyna + mometazon w politerapii, czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych.			

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
		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.	

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji (Flutixon Nasal) wskazał terapię skojarzoną opartą na jednoczesnym stosowaniu donosowego glikokortykosteroidu oraz donosowego leku przeciwhistaminowego w ramach politerapii (oddzielne preparaty), tj. skojarzenia: azelastyna + mometazon oraz azelastyna + flutykazon, a także produkt złożony zawierający olopatadynę i mometazon (Ryaltris). Dobór komparatorów uzasadniono aktualną praktyką kliniczną w Polsce,

Wg wytycznych klinicznych łączenie donosowych glikokortykosteroidów oraz leków antyhistaminowych jest rekomendowane, zwłaszcza u chorych, u których objawy pozostają niekontrolowane mimo stosowania monoterapii glikokortykosteroidem (ARIA 2019, EUFOREA 2021, AAAAI/ACAAI 2020 oraz ASCIA 2024). Dodatkowo, ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny jako technologie alternatywne wskazał *stosowanie połączenia donosowego sterydu z donosowym lekiem przeciwhistaminowym np. produkty złożone zawierające steryd + lek przeciwhistaminowy, podawane donosowo, np. olopatadyna+mometazon (Ryaltris), albo podawane donosowo, ale w osobnych produktach azelastyna i mometazon bądź azelastyna + flutykazon.*

Analitycy Agencji uznali dobór komparatorów za zasadny oraz zgodny z aktualną praktyką kliniczną oraz opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję.

4. Ocena analizy klinicznej

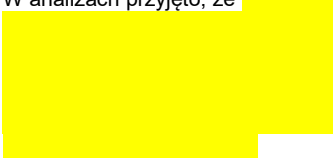
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca, w oparciu o przegląd systematyczny literatury, przedstawił ocenę skuteczności i bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego Flutixon Nasal (aerazol do nosa, zawiesina), zawierającego azelastrynę chlorowodorku + 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 porównaniu do zdefiniowanych komparatorów: terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu składników aktywnych leku, tj. azelastryny i flutykazonu propionianu w politerapii czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych, produktu złożonego donosowego zawierającego olopatadynę + mometazon oraz azelastryny i mometazonu w politerapii, czyli w postaci oddzielnych preparatów donosowych.

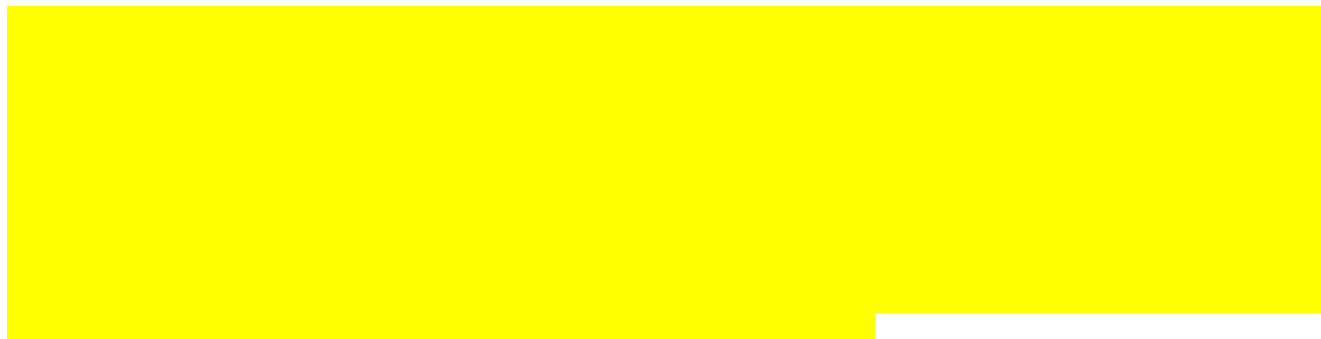
Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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.	Dopuszczono włączenie rejestracyjnych badań równoważności farmaceutycznej lub biorównoważności przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach., ponieważ 
Interwencja	Podanie leku złożonego donosowego, zawierającego azelastrynę (w postaci chlorowodorku) i flutykazon (w postaci propionianu), 137 μg / 50 μg na dawkę – jedna dawka rozpylona w każdym otworze nosowym dwa razy na dobę (rano i wieczorem) czyli zgodnie z ChPL. W przypadku braku badań bezpośrednio dotyczących efektywności ww. produktu złożonego Flutixon Nasal, dopuszczano możliwość włączenia badań pierwotnych dla stosowania złożonych leków o tym samym składzie, zawierających taką kombinację substancji czynnych.	Podanie leku złożonego. - w innej postaci farmaceutycznej niż donosowa; - w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego; - z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego	W analizach przyjęto, że 

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	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.	–
Punkty końcowe	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.	–
Typ badań	• 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.	–
Inne kryteria	–	–	–

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych przeprowadzono w bazach: PubMed, Cochrane Library, Embase oraz medycznych serwisach internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych) w dniu 20 maja 2025 roku, a wyszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono 15 października 2025 roku.



Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

1. Dla porównania wnioskowanej interwencji względem komparatora – produktu złożonego zawierającego **olopatadynę i mometazon**:

- 3 badania pierwotne z randomizacją, uwzględniające bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji względem komparatora: Patel 2019, Fifer 2023, Sousa-Pinto 2025 (MASK-air);
- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Sousa-Pinto 2025, uwzględniający pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji względem komparatora.

2. Dla porównania wnioskowanej interwencji względem komparatora – **terapii skojarzonej azelastyny chlorowodoru i flutykazonu propionianu w postaci osobnych produktów leczniczych** nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie wnioskowanej interwencji względem komparatora, dlatego przedstawiono:

-  przedstawione w rozdziale 5 AKL Wnioskodawcy. Z uwagi na brak bezpośredniego wpływu tych danych na ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, odstąpiono od ich prezentacji w niniejszej analizie.
- 5 przeglądów z metaanalizami badań RCT, uwzględniających porównanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem monoterapii flutykazonem, azelastyną i/lub placebo: Sousa-Pinto 2024, Zhong 2022, Debbaneh 2019, Feng 2016 oraz Zhang 2025, a także 4 przeglądy bez metaanalizy: Klimek 2021, Klimek 2016, Klimek 2015 oraz Berger 2015. W niniejszej analizie odstąpiono od prezentacji wyników przeglądów systematycznych, które nie zawierały metaanalizy, ponieważ brak syntezy ilościowej uniemożliwia bezpośrednie porównanie efektów leczenia między badaniami.
- analizę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem badań randomizowanych zidentyfikowanych w czasie przeglądu systematycznego dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon i komparatora.

3. Dla porównania wnioskowanej interwencji względem komparatora – terapii skojarzonej azelastyną i mometazonem w postaci osobnych produktów nie zidentyfikowano badań pierwotnych porównujących te terapie, w związku z czym przeprowadzono analizę porównawczą samych kortykosteroidów (flutykazon vs mometazon) na podstawie aktualnego przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Sousa-Pinto 2025 oraz w ramach uzupełnienia analizy klinicznej włączono:

- 2 przeglądy systematyczne z analizą sieciową: Soe. 2023, Li i wsp. 2024;
- 9 badań RCT opisanych w 10 referencjach: Meltzer 2023, Khanna 2005, Mandl 1997, Stokes 2004, Bachert 2002, Bunnang 2003, Kasukurthi 2025, Mirmoezzi. 2017, Sivakami 2017.

Badania odnalezione w ramach wyszukiwania uzupełniającego zostały opisane w Załączniku nr 1 do odpowiedzi na pismo dot minimalnych wymogów Flutixon Nasal.

Dodatkowo do przeglądu włączono 9 badań jednoramiennych z rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczących zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, opisanych w 16 publikacjach: Price 2020, van Weissnbruch 2020, Klimek 2020, Klimek 2015, Scadding 2017, Agache 2018, Stjerne 2019, Dollner 2017, Haahr 2019, Klimek 2017, Canonica 2021, De Jong 2020, Marth 2024, Kaulsay 2018, Stjerne 2023 oraz Sousa-Pinto 2022. Badania opisane zostały w rozdziale 10 AKL Wnioskodawcy. W niniejszej analizie ograniczono się do opisowego podsumowania głównych wyników i wniosków z badań RWE.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 03.12.2025. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Patel 2019 (NCT03444506)	Badanie fazy II (<i>proof-of-concept</i>) – randomizowane,	Dorośli pacjenci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, N=180. <u>Schemat leczenia:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci w wieku od 18 do 65 lat sezonowym	– zmiana natychmiastowego TNSS (iTNSS)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Źródło finansowania: Glenmark Specjalty SA	– podwójnie zaślepione, – jednośrodkowe, – prowadzone w układzie grup równoległych: interwencja i placebo – typ hipotezy: <i>superiority</i> – czas trwania badania: poza sezonem pylenia w styczniu i lutym 2014 roku.	<u>Grupa I:</u> Produkt złożony olopatadyna/mometazon (665 µg+25 µg/dawkę), donosowo, 2x do każdej dziurki, 2x dobę, N=36. <u>Grupa II:</u> Produkt złożony olopatadyna/mometazon (665 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 2x do każdej dziurki, 1x dobę, N=36. <u>Grupa III:</u> Produkt złożony azelastyna/flutykazon (137 µg+50 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę, N=36. <u>Grupa IV:</u> Olopatadyna (665 µg/dawkę), donosowo, 2x dobę, N=36. <u>Grupa V:</u> Placebo, 2x dobę, N=36.	alergicznym ANN trwającym co najmniej 2 lata w wywiadzie klinicznym, spowodowanym pyłkiem ambrozji, u których wynik punktowego testu skórno na ambrozie 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 spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, polekowego zapalenia 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.	względem wartości wyjściowych; – ocena rozpoczęcia czasu działania leku; – ocena zmiany natychmiastowego nasilenia objawów ocznych (iTOSS) względem wartości wyjściowych; – profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Fifer 2023 Źródło finansowania: Seqirus (Australia) Pty Ltd.	Badanie obserwacyjne, w postaci ankiety on-line, prowadzone w układzie grup równoległych, typu IIIB ^A . Czas trwania badania: październik 2021 r.–marzec 2022 roku.	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa, N=462. Schemat leczenia: Grupa I: Produkt złożony olopatadyna/mometazon (Ryaltris), N=98 . Grupa II: Produkt złożony azelastyna/flutykazon (Dymista), N=328 . Okres leczenia/obserwacji: Nie dotyczy – wymogiem było aby stosowano oceniane interwencje w ciągu 12 miesięcy.	<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 olopatadyny/mometazon. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - utrata węchu i/lub smaku w ciągu ostatnich 12 miesięcy; - zatrudnienie w firmie farmaceutycznej lub produkującej szczepionki.	– ocena satysfakcji z leczenia raportowana przez pacjentów w ankiecie on-line;
Sousa-Pinto 2025 (MASK-air) Źródło finansowania: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), dotacja edukacyjna od Mylan, GlaxoSmithKline, Novartis, Stallergenes-Greer, Noucor.	Badanie obserwacyjne, prospektywne, typu IVC ^A . – wielośrodkowe (29 krajów na całym świecie, w tym w Polsce), – czas trwania badania: dane zbierane pomiędzy majem 2023 roku a czerwcem 2024 roku.	Pacjenci z ANN, N=1 691. Schemat leczenia: 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. 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.	<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. - 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 monitorujący MASK-air. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak.	– ocena wpływu objawów ANN za pomocą czterech skal wizualno-analogowych (VAS) odnoszących się do różnych objawów – codzienne stosowanie leków na ANN – poziom zadowolenia z leczenia ANN za pomocą skali VAS

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 7, 8, 9 oraz 17.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Wiarygodność badań klinicznych oceniano z wykorzystaniem wystandaryzowanych narzędzi metodologicznych: narzędzia Cochrane Collaboration dla badań randomizowanych, skali NICE dla badań jednoramiennych, skali NOS dla badań nierandomizowanych z grupą kontrolną oraz narzędzia AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych.

Ocena wiarygodności dostępnych dowodów wykazała zróżnicowaną jakość poszczególnych typów badań.

Badania RCT:

Patel 2019 (NCT03444506) – badanie dobrej jakości, niskie ryzyko błędu systematycznego w większości domen (niejasne informacje o metodzie randomizacji i utajnieniu alokacji).

Derendorf 2012 – umiarkowana jakość, wyższe ryzyko błędu systematycznego (wysokie ryzyko błędu w zakresie zaślepienia, brak szczegółów dotyczących randomizacji)

Qi 2023 – umiarkowana jakość, wyższe ryzyko błędu systematycznego (w zakresie zaślepienia, brak informacji o randomizacji i utajeniu alokacji; brak utraty uczestników).

Badania kohortowe:

Fifer 2023 – wysoka jakość, bez zastrzeżeń

Badania jednoramienne:

Sousa-Pinto 2025 MASK-air – wysoka jakość, bez zastrzeżeń

Price 2020, van Weissnbruch 2020, Klimek 2020, Klimek 2015, Scadding 2017, Agache 2018, Stjarne 2019, Dollner 2017, Haahr 2019, Klimek 2017, Canonica 2021, De Jong 2020 – wysoka jakość

Marth 2024, Kaulsay 2018, Stjarne 2023, MASK 2020 – badania dobrej jakości, niektóre badania nie wielośrodkowe lub brak jasnych kryteriów włączenia (Kaulsay 2018, MASK 2020).

Przeglądy systematyczne:

Sousa-Pinto 2025, 2024 – umiarkowana jakość

Zhong 2022, Feng 2016 – przeglądy niskiej jakości, więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenach kluczowych;

Debbaneh 2019 – jakość krytycznie niska, wiele negatywnych odpowiedzi w domenach krytycznych;

Zhang 2025 – wysoka jakość, spełnia większość kryteriów;

Berger 2015, Klimek 2016, 2021, 2015 – jakość umiarkowana / niska, częściowe spełnienie kryteriów AMSTAR 2, brak pełnych informacji o selekcji i ekstrakcji danych, niektóre negatywne odpowiedzi w domenach kluczowych.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

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

- Derendorf i wsp. 2012– badania biodostępności, niezamaskowane, z jednokrotnym podaniem przydzielonej terapii, przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, co jest jednakże typowe dla tego typu badań;
- Qi i wsp. 2023– 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) – 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 - 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 - 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 Weissnbruch i wsp./Klimek i wsp. 2020, Klimek i wsp. 2015/ Scadding i wsp. 2017 / Agache i wsp. 2018 / Stjarne i wsp. 2019 / Dollner i wsp. 2017 / Haahr i wsp. 2019, Marth i wsp. 2024, Stjarne i wsp. 2023 – badania obserwacyjne, jednoramienne;
- Klimek i wsp. 2017 - badanie obserwacyjne, jednoramienne, relatywnie niewielka liczba pacjentów (<50), oceniano głównie punktu końcowe związane z wężchem;
- Canonica i wsp. 2021 – badanie ankietowe;
- De Jong i wsp. 2020 – badanie jednoramienne (typu przed/po) oceniające wyniki leczenia astmy u pacjentów z ANN i współistniejącą astmą, przed i po zastosowaniu produktu złożonego z azelastyną/flutykazon; brak

danych na temat dawkowania ocenianej interwencji, przy czym prawdopodobnie było ono zgodne z zarejestrowanym;

- Kaulsay i wsp. 2018 - badanie obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=53);
- badanie o akronimie MASK – 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.

2. Ograniczenia opracowań wtórnych:

- Sousa-Pinto i wsp. 2025:
 - 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 zaślepienia 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:
 - 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 zaślepienia uczestników i personelu;
- Zhong i wsp. 2022:
 - 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:
 - 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:
 - 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, Klimek i wsp. 2021:
 - 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, Klimek i wsp. 2015:

- 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:
 - 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.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

1. 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;
2. 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);
3. w zidentyfikowanych badaniach pierwotnych stosowano najczęściej produkt złożony Dymista®,

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. 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 ;
 - azelastyną i mometazonem w politerapii. W opracowaniu wtórnym Sousa-Pinto 2025 mediana średniego wieku wynosiła 35,3 lat.
2. W prezentacji wyników w AKL wnioskodawcy zauważono brak zachowania kierunku analizy porównawczej. Zgodnie z zasadami analizy porównawczej, referencyjnym punktem odniesienia powinien być produkt azelastyna/flutykazon, porównywany systematycznie z wybranymi komparatorami. W przedstawionych danych porównania zostały zaprezentowane w sposób nieuporządkowany, co ogranicza możliwość jednoznacznej interpretacji różnic w skuteczności klinicznej i utrudnia wnioskowanie na poziomie populacji docelowej. Zachowanie właściwej struktury porównań jest istotne dla wiarygodności i przejrzystości wniosków analitycznych. Dotyczy to:
 - badań RCT: Patel 2019 i Fifer 2023 wyniki prezentowane są jako komparator (olopatadyna/mometazon) vs interwencja (azelastyna/flutykazon)
 - przeglądu systematycznego Sousa-Pinto 2025, gdzie część wyników badań została zaprezentowana jako interwencja vs komparator, a część komparator vs interwencja.
 - Na str. 79 AKL Wnioskodawcy podano błędne dane na porównania azelastyna/flutykazon vs. azelastyna w jakości życia (RQLQ): -0,37 [-0,49; 0,29], $p > 0,05$, podczas gdy w publikacji źródłowej wartość ta wynosi -0,37 [-0,49; -0,25], $p < 0,05$

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

SKUTECZNOŚĆ EKSPERYMENTALNA

Produkt złożony Aze/Flu vs. produkt złożony Olo/Mom

Patel 2019

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *proof-of-concept* Patel 2019 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.

Tabela 7. Porównanie skuteczności klinicznej 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.

Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon N=36	Produkt złożony, olopatadyna/mometazon N=36	Średnia różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]*	Wartość p*
Średnia zmiana wyniku w skali iTNSS	bd	bd	1,09 [-0,28, 2,46]	0,12
Zmiana wyniku w skali iTNSS w poszczególnych punktach czasowych	bd	bd	bd	ns
Średnia zmiana wyniku w skali iTOSS	bd	bd	bd	ns

Skróty: iTNSS – natychmiastowy całkowity wynik objawów nosowych (ang. *instantaneous Total Nasal Symptom Score*), iTOSS – natychmiastowy całkowity wynik objawów ocznych (ang. *instantaneous Total Ocular Symptom Score*), 95% CI – 95% przedział ufności (95% *Confidence Interval*); N – liczba uczestników w grupie

*wartości podane w 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:

- zmiany średniego wyniku nasilenia objawów nosowych w skali iTNSS – różnica pomiędzy grupami była istotna klinicznie, wskazując, że leczenie olopatadyną/mometazonem prowadziło do większej redukcji nasilenia objawów nosowych niż leczenie azelastyną/flutykazonem;
- zmiany nasilenia objawów nosowych w skali iTNSS w poszczególnych punktach czasowych po podaniu leku
- zmiany średniego wyniku nasilenia objawów ocznych w skali iTOSS.

Fifer 2023

Celem obserwacyjnego badania ankietowego Fifer 2023 była ocena satysfakcji i zadowolenia z leczenia dostępnymi w Australii produktami złożonymi zawierającymi INCS (donosowe glikokortykosteroidy, ang. *Intranasal Corticosteroid*) i INAH (donosowe leki antyhistaminowe, ang. *Intranasal Antihistamine*) produktu złożonego olopatadyna/mometazon (Ryaltris) oraz produktu złożonego azelastyna/flutykazon (Dymista), w populacji dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Wykazano, że całkowity wskaźnik satysfakcji z leczenia (TSI, ang. *Total Satisfaction Index*) był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej produktem złożonym azelastyna/flutykazon względem grupy leczonej produktem złożonym olopatadyna/mometazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Tabela 8. Porównanie satysfakcji z zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon (Aze/Flu) względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon (Olo/Mom), w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [Fifer 2023].

Punkt końcowy	Aze/Flu, N=328	Olo/Mom, N=98	MD	Różnica pomiędzy grupami F (1424)*	Wartość p*
Całkowity wskaźnik satysfakcji (TSI), średnia (SE)	62,78 (0,70)	68,26 (1,39)	-5,8	13,70	<0,001

Skróty: MD – różnica średnich (ang. *mean difference*), TSI – całkowity wskaźnik satysfakcji (ang. *Total Satisfaction Index*), SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*), N – liczebność próby (ang. *Number of participants*), F – statystyka F z analizy wariancji ANOVA (ang. *F-statistic, Analysis of Variance*), p – wartość p, istotność statystyczna (ang. *p-value*)

*wartości podane w referencji

Analiza MANOVA na 11 przeskalowanych wynikach satysfakcji i 11 przeskalowanych wyników ważności wykazała statystycznie istotną różnicę między produktem złożonym azelastyna/flutykazon vs olopatadyna/mometazon ($F(22, 403) = -5,84, p < 0,001$; Wilk's $\Lambda = 0,758$).

Uczestnicy stosujący azelastyna/flutykazon vs uczestnicy stosujący olopatadyna/mometazon mieli:

- wyższe wyniki satysfakcji w zakresie kontroli objawów ANN, brak istotnych różnic w zakresie wygody, szybkości działania i czasu trwania efektu,
- IS niższe wyniki satysfakcji niż uczestnicy stosujący olopatadyna/mometazon w 7 domenach: natychmiastowy smak leku, posmak leku, zapach leku, podrażnienie nosa, potrzeba kichania, kapanie z nosa/do gardła i suchość nosa lub gardła,
- wyższe wyniki ważności w domenach: czas trwania efektu i kontrola objawów ANN,
- niższe 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, brak IS różnicy w domenie szybkiego działania.

Tabela 9. Porównanie satysfakcji z zastosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon (Aze/Flu) względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon (Olo/Mom), w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [Fifer 2023].

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

Skróty: F – statystyka F z analizy wariancji ANOVA (ang. *F-statistic, Analysis of Variance*), p – wartość p, istotność statystyczna (ang. *p-value*), SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*)

*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej

Sousa-Pinto 2025 (MASK-Air)

Celem tego obserwacyjnego, prospektywnego, wieloośrodkowego badania było porównanie różnych leków stosowanych w terapii ANN w zakresie zadowolenia pacjentów i częstości podawania w terapii skojarzonej.

Analiza danych pochodzących z aplikacji MASK-air obejmująca dni stosowania leków wykazała, że:

- Azelastyna/Flutykazon w monoterapii charakteryzowała się medianą satysfakcji pacjentów na poziomie 82 (P25–P75: 67–91; n=2694). W przypadku stosowania jednocześnie innych leków mediana satysfakcji obniżyła się do wartości 72 (P25–P75: 19–90; n=3208). Skorygowany współczynnik różnicy pomiędzy monoterapią a stosowaniem jednocześnie innych leków wyniósł $-2,37$ (95% CI: $-3,62$; $-1,12$; $p<0,001$), wskazując na istotny spadek satysfakcji związany ze stosowaniem dodatkowych leków.
- Olopatadyna/Mometazon w monoterapii charakteryzowała się medianą satysfakcji na poziomie 90 (P25–P75: 77–95; n=140). W przypadku stosowania jednocześnie innych leków mediana satysfakcji obniżyła się do wartości 55 (P25–P75: 21–76; n=146). Skorygowany współczynnik różnicy pomiędzy monoterapią a stosowaniem jednocześnie innych leków wyniósł $-2,32$ (95% CI: $-7,77$; $3,13$; $p=0,404$) i nie były IS.

Tabela 10. Porównanie satysfakcji w skali VAS z zastosowania produktu złożonego olopatadyna/mometazon oraz produktu złożonego azelastyna/flutykazon, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [Sousa-Pinto 2025].

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

P25–P75 – percentyle 25–75, p – wartość p (ang. *p-value*), n – liczebność w grupie

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.

Tabela 11. 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 [Sousa-Pinto 2025].

Terapia	Azelastyna/flutykazon vs Olopatadyna/mometazon	wartość p
Skorygowana różnica w satysfakcji z leczenia w skali VAS [95% CI]	2,47 [$-2,18$; $7,12$]	0,298
Skorygowany OR stosowania leczenia z innymi lekami [95% CI]	1,31 [$0,56$; $3,04$]	0,526

Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa (ang. *allergic rhinitis*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), VAS – skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*), p – wartość p (ang. *p-value*)

Azelastyna/flutykazon vs terapia skojarzona azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie preparatu złożonego azelastyny chlorowodoru i flutykazonu propionianu z ich stosowaniem w postaci osobnych produktów, dlatego przedstawiono wyniki badań biodostępności i dyspozycji złożonego produktu (Dymista) względem poszczególnych składników u zdrowych ochotników na podstawie badań Derendorf 2012 oraz Qi 2023. Wyniki badań biodostępności znajdują się w rozdziale 7.1 AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił analizę możliwości porównania pośredniego (AKL Wnioskodawcy rozdział 8.1), jednak z uwagi na istotne różnice pomiędzy badaniami brak jest możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego obu opcji terapeutycznych.

Wnioskodawca założył, że zarówno produkt złożony azelastyna/flutykazon, jak i terapia skojarzona z tych samych substancji czynnych mają analogiczną biodostępność, nie należy spodziewać się istotnych różnic w skuteczności klinicznej. Zastosowanie produktu złożonego może natomiast być łatwiejsze i wygodniejsze dla pacjentów, co może poprawiać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

Azelastyna/flutykazon vs. terapia skojarzona 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. Nie zidentyfikowano badań RCT dla komparatora, tj. terapii skojarzonej azelastyną i mometazonem w postaci osobnych produktów, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z ocenianą interwencją. Przeprowadzono analizę porównawczą samych kortykosteroidów, tj. flutykazon vs mometazon na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Sousa-Pinto 2025.

W ramach uzupełnienia analizy klinicznej przeprowadzono dodatkowe przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji najnowszych przeglądów systematycznych oraz badań randomizowanych porównujących donosowo stosowany propionian flutykazonu (FP) i furoinian mometazonu (MF) u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

W pięciu badaniach w układzie skrzyżowanym (Meltzer 2023, Khanna 2005, Stokes 2004, Bachert 2002, Bunnang 2003) oceniano wyłącznie komfort podania, odczucia pacjentów po aplikacji oraz preferencje dotyczące stosowania leków, bez analizy skuteczności klinicznej. Wyniki tych badań były niejednoznaczne i częściowo sprzeczne – w części punktów końcowych nie wykazano istotnych różnic między FP a MF, w części obserwowano przewagę FP, a w innych – MF.

W badaniach Mandl 1997, Mirmoezzi 2017, Sivakami 2017 oraz Kasukurthi 2025 oceniano skuteczność kliniczną w okresach obserwacji od 4 tygodni do 3 miesięcy. We wszystkich tych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic między FP i MF w zakresie redukcji nasilenia objawów nosowych – kluczowego punktu końcowego skuteczności – ani objawów pozanosisowych. W jednym badaniu odnotowano większą redukcję liczby neutrofili po MF w porównaniu z FP, jednak był to punkt końcowy o charakterze surogatowym. Profil bezpieczeństwa obu terapii był porównywalny.

PRZEGŁĄDY SYSTEMATYCZNE

Produkt złożony Aze/Flu vs. Produkt złożony Olo/Mom

Sousa-Pinto 2025

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową (NMA) Sousa-Pinto 2025 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.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie i klinicznie różnic w terapii z wykorzystaniem azelastyny chlorowodoru i flutykazonu propionianu w porównaniu do terapii z wykorzystaniem olopatadyny+mometazonu w zakresie całkowitego wyniku objawów nosowych (TNSS) ($p > 0,05$), całkowitych objawów nosowych oraz jakości życia pacjentów

Tabela 12. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania olopatadyna/mometazon względem produktu złożonego azelastyna/flutykazon w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [Sousa-Pinto 2025].

Wskaźnik	Olo/Mom Aze/Flu	
	MD [95% CI]	Wartość p*
TNSS	0,24 [-0,26; 0,75]	>0,05
TOSS	0,20 [-0,08; 0,48]	>0,05
Jakość życia – RQLQ	0,19 [-0,02; 0,40]	>0,05

Skróty: TNSS –całkowity wynik objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*), TOSS –całkowity wynik objawów ocznych (ang. *Total Ocular Symptom Score*), 95% CI – 95% przedział ufności (95% *Confidence Interval*);

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

Azelastyna/flutykazon vs terapia skojarzona azelastyną i flutykazon w postaci osobnych produktów

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu złożonego azelastyna/ flutykazon vs azelastyna i flutykazon w postaci osobnych produktów, wnioskodawca oparł się na przeglądach

systematycznych z metaanalizami badań RCT porównujących produkt złożony azelastyna/flutykazon względem monoterapii azelastyną, monoterapii flutykazonem lub placebo.

Sousa – Pinto 2025

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa produkt złożony azelastyna/flutykazon (Aze/Flu) jest istotnie statystycznie skuteczniejszy niż azelastyna w monoterapii w redukcji objawów nosowych (TNSS), objawów ocznych (TOSS) oraz w poprawie jakości życia (RQLQ) oraz istotnie skuteczniejszy w redukcji TOSS od propionianu flutykazonu. Różnice te nie były istotne klinicznie.

Dla objawów ocznych (TOSS) istotność kliniczna nie została osiągnięta w porównaniach z azelastyną ani z flutykazonem, mimo że w części analiz (Sousa-Pinto 2025) różnice były statystycznie istotne

Tabela 13. Wyniki metaanalizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem komparatorów oraz monoterapii i placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [Sousa – Pinto 2025].

Porównanie Azelastyna/flutykazon vs	MD [95% CI]	Wartość p*
TNSS		
Azelastyna	-0,73 [-1,04; -0,42]	<0,05
Furoinian flutykazonu	-0,19 [-0,59; 0,21]	>0,05
Propionian flutykazonu	-0,21 [-0,52; 0,10]	>0,05
TOSS		
Azelastyna	-0,23 [-0,39; -0,07]	<0,05
Furoinian flutykazonu	-0,16 [-0,37; 0,04]	>0,05
Propionian flutykazonu	-0,28 [-0,44; -0,12]	<0,05
Jakość życia - RQLQ		
Azelastyna	-0,37 [-0,49; -0,25]	<0,05
Furoinian flutykazonu	0,04 [-0,18; 0,26]	>0,05
Propionian flutykazonu	-0,11 [-0,24; 0,03]	>0,05

Skróty: TNSS – całkowity wynik objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*), TOSS – całkowity wynik objawów ocznych (ang. *Total Ocular Symptom Score*), 95% CI – 95% przedział ufności (95% *Confidence Interval*);

Sousa-Pinto 2024

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą 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 nieżytku nosa. Wyniki metaanalizy wskazują, że zastosowanie produktu złożonego azelastyna/flutykazon w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wiąże się z IS ($p<0,05$) większą poprawą: nasilenia objawów nosowych w skali TNSS, nasilenia objawów ocznych w skali TOSS, jakości życia mierzonej kwestionariuszem RQLQ.

Tabela 14. Wyniki metaanalizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem placebo w populacji pacjentów z sezonowym ANN Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania. 2024].

Punkt końcowy	MD [95% CI]	Wartość p*
Zmiana TNSS – analiza podstawowa	-1,2 [-1,4; -1,0]	<0,001
Zmiana TNSS – analiza z wykluczeniem badań o wysokim ryzyku <i>bias</i>	-1,1 [-1,3; -1,0]	<0,001
Zmiana TOSS – analiza podstawowa	-0,6 [-0,8; -0,5]	<0,001
Zmiana TOSS – analiza z wykluczeniem badań o wysokim ryzyku <i>bias</i>	-0,6 [-1,3; -1,0]	<0,001

Punkt końcowy	MD [95% CI]	Wartość p*
Zmiana RQLQ – analiza podstawowa	-0,6 [-0,8; -0,5]	<0,001
Zmiana RQLQ – analiza z wykluczeniem badań o wysokim <i>bias</i>	-0,6 [-0,8; -0,4]	<0,001

TNSS – całkowity wynik objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*), TOSS – całkowity wynik objawów ocznych (ang. *Total Ocular Symptom Score*), RQLQ – kwestionariusz jakości życia związanej z alergicznym nieżytem nosa (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*), *bias*- ryzyko błędu systematycznego

Zhong 2022

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą Zhong 2022 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon w leczeniu alergicznego nieżytu nosa.

Wyniki metaanalizy 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 oraz nasilenia objawów ocznych w skali TOSS. Natomiast 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.

Tabela 15. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania produktu złożonego azelastyna/flutykazon względem azelastyny w populacji pacjentów z sezonowym ANN [Zhong 2022].

Punkt końcowy	WMD [95% CI]	I ²	Wartość p
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

Skróty: WMD – ważona średnia różnica (ang. *Weighted Mean Difference*), CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), I² – miara heterogeniczności, p – wartość p, rTNSS – odzwierciedlony całkowity wynik objawów nosowych (ang. *reflective Total Nasal Symptom Score*), iTNSS – chwilowy całkowity wynik objawów nosowych (ang. *instantaneous Total Nasal Symptom Score*), rTOSS – odzwierciedlony całkowity wynik objawów ocznych (ang. *reflective Total Ocular Symptom Score*).

Przeprowadzono ponadto analizę pomocniczą oceniającą prawdopodobieństwo, że każdy lek powoduje umiarkowaną lub dużą poprawę w TNSS, TOSS lub RQLQ. W sezonowym ANN, w odniesieniu do objawów nosowych, flutykazon furoinian oraz flutykazon propionian wykazywały najwyższe prawdopodobieństwo (>60%) uzyskania umiarkowanej lub dużej poprawy w zakresie TNSS. Podobne wyniki odnotowano dla RQLQ — flutykazon furoinian, flutykazon propionian oraz preparat złożony azelastyna/flutykazon należały do leków z najwyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia umiarkowanej lub dużej poprawy. Natomiast w przypadku objawów ocznych jedynie terapia azelastyna/flutykazon wykazywała prawdopodobieństwo >10% uzyskania umiarkowanej lub dużej poprawy w TOSS.

Debbaneh 2019

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności stosowania terapii skojarzonej azelastyna+flutykazon względem monoterapii flutykazonem lub azelastyną, w leczeniu ANN. Wyniki metaanalizy wskazują, że zastosowanie terapii skojarzonej azelastyna+flutykazon w porównaniu z monoterapią azelastyną lub flutykazonem wiąże się z IS ($p < 0,05$) poprawą objawów nosowych w skali TNSS.

Tabela 16. Wyniki meta-analizy z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania azelastyna+flutykazon względem azelastyny oraz flutykazonu w populacji pacjentów z ANN Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..

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

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), I² – miara heterogeniczności, p – wartość p, TNSS – całkowity wynik objawów nosowych (ang. *instantaneous Total Nasal Symptom Score*),

Feng 2016

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności stosowania terapii skojarzonej, złożonej z donosowego kortykosteroidu i leku antyhistaminowego (donosowego lub doustnego) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa.

Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie skojarzonej terapii donosowym kortykosteroidem i donosowym lekiem antyhistaminowym, w większości badań dotyczących produktu złożonego azelastyna/flutykazonu u pacjentów z ANN, wiąże się z istotnie statystycznie większą redukcją nasilenia objawów w porównaniu zarówno z placebo, jak i z monoterapią donosowym sterydem lub donosowym lekiem antyhistaminowym ($p < 0,05$). Zastosowanie terapii skojarzonej prowadzi do istotnej statystycznie i klinicznie poprawy w zakresie objawów nosowych mierzonych skalą TNSS. Ponadto stwierdzono istotne zmniejszenie blokady nosa, kataru oraz kichania, nasilenia drapania w nosie w porównaniu z monoterapią donosowym lekiem antyhistaminowym, jednak nie zaobserwowano istotnych różnic w tym zakresie w porównaniu z monoterapią donosowym sterydem.

Tabela 17. 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 [Feng 2016].

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

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), I² – miara heterogeniczności, p – wartość p, TNSS – całkowity wynik objawów nosowych (ang. *instantaneous Total Nasal Symptom Score*),

Zhang 2025

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii (grup leków) stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej, w leczeniu ANN, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie donosowej azelastyny/flutykazonu, w większości badań w formie produktu złożonego, w porównaniu z placebo prowadzi do istotnej statystycznie i klinicznej poprawy w zakresie: zmniejszenia nasilenia objawów nosowych (TNSS), zmniejszenia nasilenia objawów ocznych (TOSS) oraz poprawy jakości życia ocenianej skalą RQLQ ($p < 0,05$). Analiza rankingu SUCRA wskazała, że w przypadku TNSS największe prawdopodobieństwo poprawy mają azelastyna + propionian flutykazonu (91,1%), beklometazon (89,4%) oraz loratadyna + mometazon (87,0%). W zakresie TOSS najwyższą wartość SUCRA osiągnęły azelastyna + propionian flutykazonu (97,2%), olopatadyna + mometazon (80,7%) oraz azelastyna (72,5%),

natomiast w przypadku jakości życia (RQLQ) największe prawdopodobieństwo poprawy wykazały azelastyna + propionian flutykazonu (91,9%), cyklozonid + lewocetyryzyna (81,3%) oraz propionian flutykazonu (79,8%).

Tabela 18. Wyniki metaanalizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania terapii skojarzonej donosowej azelastyna/flutykazon względem placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..

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

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), I^2 – miara heterogeniczności, p – wartość p, TNSS – całkowity wynik objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*), TOSS – całkowity wynik objawów ocznych (ang. *Total Ocular Symptom Score*), RQLQ – kwestionariusz jakości życia związanej z alergicznym nieżytem nosa (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*).

*wartości podane w referencji.

Azelastyna/flutykazon vs terapia skojarzona azelastyna i mometazon w postaci osobnych produktów

Sousa-Pinto 2025

W związku z niedostępnością przeglądów uwzględniających porównanie terapii z wykorzystaniem azelastyny i flutykazonu (zarówno w postaci produktu złożonego, jak i terapii skojarzonej) w porównaniu do terapii skojarzonej azelastyną i mometazonem w postaci osobnych produktów dokonano analizy porównawczej stosowanych kortykosteroidów (flutykazon vs mometazon) na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Sousa-Pinto 2025, Soe 2023 oraz Li 2024.

W metaanalizie Sousa-Pinto 2025 propionian flutykazonu wykazał IS większą skuteczność niż furoinian mometazonu w redukcji nasilenia objawów nosowych (TNSS, MD = -0,39; 95% CI -0,65; -0,14; p < 0,05) oraz w poprawie jakości życia związanego z ANN (RQLQ, MD = -0,20; 95% CI -0,39; -0,02; p < 0,05). W zakresie nasilenia objawów ocznych nie stwierdzono istotnych różnic między sterydami (TOSS, MD = -0,11; 95% CI -0,35; 0,14; p > 0,05). Choć propionian flutykazonu wykazał przewagę nad mometazonem w TNSS i RQLQ statystycznie, żadna z różnic nie osiąga poziomu uważanego za klinicznie istotny efekt w ANN.

Tabela 19. Wyniki metaanalizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania propionianu flutykazonu względem furoinianu mometazonu w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [Sousa-Pinto 2025].

Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	MD [95% CI]	p*
TNSS	-0,39 [-0,65; -0,14]	<0,05
TOSS	-0,11 [-0,35; 0,14]	>0,05
RQLQ	-0,20 [-0,39; -0,02]	<0,05

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), MD – różnica średnich (ang. *Mean Difference*), p – wartość p, TNSS – całkowity wynik objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*), TOSS – całkowity wynik objawów ocznych (ang. *Total Ocular Symptom Score*), RQLQ – kwestionariusz jakości życia związanej z alergicznym nieżytem nosa (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*).

*wartości obliczone na podstawie 95% CI z referencji.

Soe 2023, Li 2024

Przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową Soe 2023, Li 2024 wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i akceptowalność propionianu flutykazonu (FP) oraz furoinianu mometazonu (MF) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (zarówno sezonowego, jak i całorocznego) u dorosłych pacjentów (Soe i wsp. 2023). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FP i MF w zakresie redukcji całkowitego nasilenia objawów nosowych (TNSS) ani częstości przerwania leczenia. W populacji pediatrycznej (3–18 lat) wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko zdarzeń niepożądanych podczas stosowania MF w porównaniu z FP, przy czym porównanie to dotyczy wyłącznie bezpieczeństwa, bez danych porównawczych dla skuteczności klinicznej (Li 2024).

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

W badaniach obserwacyjnych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących stosowania produktu złożonego azelastyna/flutykazon u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa zaobserwowano następujące efekty:

- istotną statystycznie i klinicznie redukcję nasilenia objawów ANN w skali VAS w porównaniu z wartościami wyjściowymi (Price 2020, van Weissenbruch 2020, Klimek 2020, Klimek 2015, Scadding 2017, Agache 2018, Stjärne 2019, Dollner 2017, Haahr 2019, Klimek 2017, Marth 2024, Kaulsay 2018, Stjärne 2023).
- szybką (już od 1. dnia) oraz utrzymującą się w czasie kontrolę objawów, niezależnie od fenotypu ANN (sezonowy, całoroczny, mieszany) oraz wieku pacjentów (12–17 lat, 18–65 lat, >65 lat), a także w populacji ze współistniejącą astmą (Klimek 2015, Scadding 2017, Agache 2018, Stjärne 2019, Dollner 2017, Haahr 2019, Price 20120, van Weissenbruch 2020).
- wysoki odsetek pacjentów z dobrą kontrolą objawów ANN (VAS <38 mm lub <50 mm) oraz częściową kontrolą objawów (VAS <55 mm) (Price 2010, van Weissenbruch 2020, Klimek 2017, Klimek 2015, Scadding 2017, Agache 2018, Stjärne 2019, Dollner 2017, Haahr 2019).
- IS poprawę jakości snu, w tym wzrost odsetka pacjentów z dobrą lub bardzo dobrą jakością snu oraz zmniejszenie odsetka pacjentów z bardzo złą jakością snu (Marth 2024, Kaulsay 2018, Stjärne 2023).
- redukcję częstości stosowania leków łagodzących objawy astmy względem wartości wyjściowych w populacji pacjentów ze współistniejącą astmą (Price 2020, van Weissenbruch 2020).
- poprawę węchu, obejmującą próg wyczuwalności zapachów, ich dyskryminację oraz identyfikację względem wartości wyjściowych (Klimek 2017).
- Istotną statystycznie poprawę jakości życia w obszarach snu, funkcjonowania w pracy lub szkole, aktywności społecznej oraz aktywności na świeżym powietrzu (Price 2020, van Weissenbruch 2020).
- wzrost odsetka pacjentów deklarujących bardzo dobrą jakość życia po zastosowaniu terapii (Canonica 2021).
- zmniejszenie odsetka pacjentów stosujących jednocześnie wiele leków w porównaniu z okresem przed leczeniem (Canonica 2021).
- redukcję liczby wizyt lekarskich o około 25% w skali roku oraz liczby wizyt w aptecce o około 35% (Canonica 2021).
- Około 70% pacjentów deklaroowało większą satysfakcję z leczenia produktem złożonym w porównaniu z wcześniejszymi terapiami (Canonica 2021).
- IS redukcję ostrych zdarzeń oddechowych, poprawę kontroli astmy oraz zmniejszenie zużycia SABA i dawek wziewnych kortykosteroidów w populacji pacjentów z astmą (De Jong 2020).
- w badaniu endoskopowym nosa wykazano poprawę wyglądu błony śluzowej w zakresie obrzęku, obecności wydzieliny oraz zaczerwienienia (Kaulsay 2018).
- analizy z aplikacji MASK wykazały wyższą skuteczność produktu złożonego w porównaniu z monoterapią donosowymi kortykosteroidami lub donosowymi lekami antyhistaminowymi (Sousa-Pino 2022, Stjärne 2023, Canonica 2021).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Produkt złożony Aze/Flu vs. produkt złożony Olo/Mom

Patel 2019

W badaniu Patel 2019 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zastosowaniu produktu złożonego azelastyna/flutykazon w porównaniu do produktu złożonego olopatadyna/mometazon (2x podanie do każdej dziurki, 2x dobę), w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej, w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, bólu głowy, zaburzeń smaku, krwawienia z nosa, działań niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, wysypki, zgonów czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu.

Tabela 20. Porównanie bezpieczeństwa produktu złożonego azelastyna/flutykazon – Aze/Flu, względem produktu złożonego olopatadyna/mometazon – Olo/Mom (2x podanie do każdej dziurki, 2x dobę), w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wywołanym ekspozycją na pyłki ambrozji w komorze ekspozycji środowiskowej [Patel 2019].

Punkt końcowy	Aze/Flu N=36	Olo/Mom N=36	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^
Pacjenci z ≥TEAE, n (%)	9 (25,0%)	8 (22,2%)	1,13 [0,50; 2,55]	>0,05

Punkt końcowy	Aze/Flu N=36	Olo/Mom N=36	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^
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%)	–	–

Skróty: TEAE – zdarzenie niepożądane, zaistniałe w trakcie leczenia; RR – ryzyko względne (ang. *Relative Risk*), Peto OR – (ang. *Peto Odds Ratio*), N – liczba badanych.

^wartości obliczone przez Autorów AKL na podstawie danych z referencji

Azelastyna/flutykazon vs terapia skojarzona azelastyną i flutykazonem w postaci osobnych produktów

Zhong 2022

W metaanalizie Zhong z 2022 roku przeanalizowano bezpieczeństwo produktu złożonego azelastyna/flutykazon poprzez porównanie z grupami otrzymującymi placebo lub azelastynę. Najczęściej występujące działania niepożądane w badanych grupach – zarówno przy stosowaniu produktu złożonego azelastyna/flutykazon, placebo, jak i azelastyny w monoterapii – obejmowały zaburzenia smaku, krwawienia z nosa oraz bóle głowy. W żadnej z grup nie odnotowano reakcji anafilaktycznych ani konieczności przerwania terapii.

Tabela 21. Zestawienie wyników z zakresu bezpieczeństwa dla produktu złożonego azelastyna/flutykazon (Aze/Flu) względem placebo i względem azelastyny w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa – działania niepożądane Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..

Punkt końcowy	Produkt złożony azelastyna/flutykazon vs placebo		Produkt złożony azelastyna /flutykazon vs azelastyna	
	Aze/Flu (N=3213)	Placebo (N=3233)	Aze/Flu (N=2992)	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%)

Feng 2016

Podczas terapii skojarzonej donosowym kortykosteroidem i lekiem antyhistaminowym (donosowym lub doustnym) najczęściej obserwowano łagodne i przejściowe działania niepożądane, takie jak posmak w ustach, ból głowy, senność, zaburzenia smaku, krwawienia z nosa czy uszkodzenie błony śluzowej. Częstość występowania tych zdarzeń w grupie stosującej terapię skojarzoną nie różniła się istotnie od grupy kontrolnej. Nie odnotowano żadnych poważnych reakcji ogólnoustrojowych wymagających hospitalizacji.

Zhang 2025

Wyniki metaanalizy sieciowej pokazują, że stosowanie donosowej azelastyny/flutykazonu (głównie produktu złożonego) u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia ogólnych działań niepożądanych, w tym przede wszystkim gorzkiego smaku. Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w częstości występowania senności, krwawień z nosa ani miejscowego podrażnienia w porównaniu z placebo.

Tabela 22. Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu bezpieczeństwa dla porównania terapii skojarzonej donosowej azelastyną/flutykazonem względem placebo, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..

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

Skróty: OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), p – wartość p (ang. *p-value*)

*wartości podane w referencji.

Sousa-Pinto 2025

W publikacji Sousa-Pinto 2025 wyniki przedstawiono niespójnie (część jako interwencja vs komparator, część odwrotnie); jednak z uwagi na brak możliwości uporządkowanego wyliczenia porównań pomiędzy aktywnymi interwencjami, wyniki zaprezentowano w formie zgodnej z publikacją.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy produktem złożonym azelastyną/flutykazon a azelastyną, furoinianem flutykazonu, propionianem flutykazonu w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa w zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy azelastyną/flutykazonem a azelastyną w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie zastosowanie azelastyny/flutykazonu wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia.

Tabela 23. 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 wg AKL Wnioskodawcy [Sousa-Pinto 2025].

Porównanie	RR [95% CI]	Wartość p*
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane		
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		
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

Skróty: RR – ryzyko względne (ang. *Relative Risk*), p- wartość p (ang. *p-value*)

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

Azelastyna/flutykazon vs terapia skojarzona azelastyną i mometazonem w postaci osobnych produktów

Sousa-Pinto 2025

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Sousa-Pinto 2025 wskazują, że u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa monoterapia propionianem flutykazonu nie różni się IS pod względem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń prowadzących do przerwania terapii względem furoinianu mometazonu w monoterapii.

Tabela 24. Wyniki metaanalizy sieciowej z zakresu bezpieczeństwa dla porównania propionian flutykazonu względem furoinian mometazonu w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [Sousa-Pinto 2025].

Zdarzenia niepożądane	Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	
	RR [95% CI]	p*
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	1,08 [0,76; 1,12]	>0,05
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	1,08 [0,58; 1,99]	>0,05

Skróty: RR – ryzyko względne (ang. *Relative Risk*), p- wartość p (ang. *p-value*)

*wartości obliczone na podstawie 95% CI z referencji.

Li 2024

Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych podczas stosowania propionianu flutykazonu względem furoinianu mometazonu:

Tabela 25. Wyniki metaanalizy sieciowej z zakresu bezpieczeństwa dla porównania propionian flutykazonu względem furoinian mometazonu [Li 2024].]

Zdarzenia niepożądane	SMD [95% CI]	Wartość p
Propionian flutykazonu vs furoinian mometazonu	0,65 [0,14; 1,16]	<0,05

Skróty: SMD - standaryzowana średnia różnica (ang. *Standardized Mean Difference*), p- wartość p (ang. *p-value*)

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA).

Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Flutixon Nasal porównano ze stosowaniem:

- składników leku podawanych w osobnych preparatach: nierefundowanych preparatów azelastyny i refundowanych w grupie 196.0 preparatów flutykazonu;
- produktu złożonego Ryaltris (mometazon + olopatadyna), dostępnego w Polsce na rynku prywatnym (lek nierefundowany);
- politerapii preparatami azelastyny (nierefundowane) łącznie z preparatami mometazonu (refundowane w grupie 196.0).

Populacja docelowa

Osoby w wieku powyżej 12. r.ż. z diagnozą sezonowego lub całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 1-miesięczny horyzont czasowy (w analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w zakresie od 14 dni do 2 lat).

Model

W analizie wykorzystano model opracowany w programie MS Excel. Przeprowadzono ocenę kosztów stosowania porównywanych leków uwzględniając wyłącznie zidentyfikowane kategorie kosztu różniące porównywane interwencje. W analizie podstawowej uwzględniono również scenariusz zakładający objęcie wnioskowanego produktu wykazem D1 i D2 (leki przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia oraz powyżej 65 roku życia).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca, na podstawie analizy klinicznej, przyjął wniosek o braku jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę którejś z porównywanych interwencji, zatem w modelu założono brak różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie rozważanych opcji terapeutycznych.

W opinii wnioskodawcy wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i badań randomizowanych nie pozwalają na stwierdzenie przewagi któregoś 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.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono jedynie koszty farmakoterapii (produkty lecznicze dostępne na polskim rynku – refundowane leki flutykazonu i mometazonu oraz leki nierefundowane).

W analizie podstawowej uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach osobnej, nowej grupy limitowej. Refundację w grupie 196.0 testowano w ramach analizy wrażliwości. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 26. Koszt wnioskowanej technologii (Flutixon Nasal)

Parametr	Pacjenci w wieku 18-65 lat	Pacjenci w wieku <18 lat oraz 65+ lat
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	50% do wysokości limitu	Bezpłatne
Cena zbytu netto		
Urzędowa cena zbytu		
Cena hurtowa brutto		
Cena detaliczna		
Limit finansowania		
Kwota refundacji NFZ		
Odpłatność świadczeniobiorcy		
Średni koszt opakowania dla płatnika publicznego*		
Średni koszt opakowania z perspektywy wspólnej*		

* przy uwzględnieniu 51,0% rynku sprzedaży wśród świadczeniobiorców <18 lat i w wieku 65+ lat.

Koszt refundowanych komparatorów określono na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 17.09.2025 r., liczby zrefundowanych opakowań leków w okresie styczeń – lipiec 2025 roku wg danych NFZ oraz informacji na temat odsetka świadczeniobiorców w wieku <18 lat i w wieku 65 lat i starszych. Koszt leków nierefundowanych określono na podstawie średnich kosztów jednostkowych preparatów wg cen z portali internetowych. W analizie podstawowej uwzględniono koszt określony na podstawie danych z Medycyny Praktycznej (mp.pl); w analizie wrażliwości uwzględniono koszty leków nierefundowanych określone na podstawie danych z portalu Pharmindex lub najniższych cen odnalezionych w ramach przeszukania zasobów internetowych.

Tabela 27. Koszty komparatorów przyjęte w analizie wnioskodawcy

Koszt	Komparator		
Koszt jednostkowy komparatora	Uwzględniono cały rynek refundowanych leków flutykazonu i mometazonu; a także dostępne na polskim rynku pełnopłatne preparaty azelastyny i preparat Ryaltris (mometazon + olopatadyna),		
	Leki refundowane (koszt DD):		
	Lek	DD, pacjent	DD, NFZ
	Flutykazon	0,1588 [zł]	0,3812 [zł]
	Mometazon	0,1216 [zł]	0,3419 [zł]
	Leki nierefundowane (koszt DD, pacjent):		
a) preparaty azelastyny: 2,04 [zł] (od 1,62 [zł] do 2,63 [zł])			
b) preparat Ryaltris: 2,03 [zł]			
c) aktualnie dostępne leki złożone azelastyny i flutykazonu: 1,77 [zł] (od 1,33 [zł] do 2,53 [zł])			

Odsetek pacjentów w wieku <18 lat oraz w wieku 65 lat lub starszych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji, określono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów

stosujących leki z grupy 196.0, w tym składnik ocenianego produktu złożonego (flutykazon) (51,0% opakowań w 2023 roku). W analizie wrażliwości testowano zakres tego odsetka określony w zależności od substancji czynnej (flutykazon, mometazon lub łącznie) i roku (dane roczne z zakresu od 2017 do 2023 roku).

Dawkowanie porównywanych interwencji określono na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych. Uwzględniono:

- 4 rozpylenia na dobę wnioskowanej technologii;
- 4 rozpylenia na dobę preparatów flutykazonu, preparatów mometazonu i preparatów azelastyny;
- 8 rozpyleń na dobę preparatu złożonego Ryaltris (mometazon + olopatadyna).

W analizie wrażliwości dodatkowo testowano zakres dobowej dawki monoskładnikowych leków w zakresie od 2 na dobę (odpowiadającej zmniejszeniu dawki po uzyskaniu poprawy) do 8 na dobę (odpowiadającej zwiększeniu dawki przy niewystarczających efektach).

Składowe modelowanych kosztów przedstawiono w rozdz. 3.6 AE wnioskodawcy.

Użyteczności

W ramach wyszukiwania użyteczności odpowiednich dla ocenianego problemu zdrowotnego wnioskodawca zidentyfikował jedno badanie (Ilyina 2019), w którym przedstawiono wyniki EQ-5D VAS wśród pacjentów stosujących lek złożony azelastyny i flutykazonu. Średni EQ-5D VAS wyniósł: 61,0 (SD: 16,6) przed rozpoczęciem leczenia i 87,4 (SD: 10,3) po 14 dniach leczenia. W opracowaniu uwzględniono zależną od płci i wieku wagę użyteczności osób z populacji generalnej Polski (wiek 42,6 roku; 55,85% kobiet) i otrzymano wartość użyteczności wynoszącą [REDACTED].

Ponieważ w ramach niniejszej analizy założono porównywalną skuteczność wnioskowanego leku oraz komparatorów, wartość przyjętego do obliczeń wyniku zdrowotnego i oszacowanego współczynnika użyteczności nie ma wpływu na wyniki analizy.

Dyskontowanie

W scenariuszach uwzględniających horyzont czasowy >1 rok przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej.

Parametr	Flutixon Nasal	azelastyna* + flutykazon**	Ryaltris* (olopatadyna + mometazon)	azelastyna* + mometazon**
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa NFZ				
Koszt leku [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sumaryczny koszt [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	–	28,83	n/a*	30,03
Perspektywa wspólna				
Koszt leku [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sumaryczny koszt [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	–	-25,06	-8,35	-22,73

* nierefundowany lek

** przyjęto odpłatność 50% zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, stosowanie leku Flutixon Nasal z perspektywy NFZ jest droższe o ok. 29 zł względem średniego kosztu politerapii azelastyny z flutykazonem oraz o ok. 30 zł względem średniego kosztu politerapii azelastyny z mometazonem. Ze względu na fakt, iż preparat Ryaltris jest lekiem w całości nierefundowanym wnioskodawca odstąpił od przedstawiania porównania z tym komparatorem z perspektywy płatnika publicznego.

Z perspektywy wspólnej terapia wnioskowanym lekiem jest tańsza od stosowania każdego z komparatorów (o ok. 25 zł względem politerapii azelastyny z flutykazonem, o ok. 8 zł względem produktu złożonego Ryaltris oraz o ok. 23 zł względem politerapii azelastyny z mometazonem).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Dla analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca przedstawił cenę oszacowaną zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. wyznaczając cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnych jest równa zero. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny są [] od cen wnioskowanych w przypadku porównań z perspektywy NFZ, natomiast [] w przypadku perspektywy wspólnej.

Tabela 29. Wyniki analizy progowej.

Cena zbytu netto [zł]	azelastyna* + flutykazon	Ryaltris*	azelastyna* + mometazon
Perspektywa NFZ	[]	[]	[]
Perspektywa wspólna	[]	[]	[]

* lek nierefundowany;

** cena zgodna z art. 13. ust 3. Ustawy o Refundacji

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowane w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji ceny zbytu netto leku Flutixon Nasal są tożsame z cenami wyznaczonymi w ramach analizy progowej względem politerapii azelastyny i mometazonu. Należy jednak zauważyć, że ceny zrównujące koszt wnioskowanego leku i komparatorów wnioskodawca oszacował względem średniego kosztu komparatorów (substancji nierefundowanych), którego źródłem były ceny z portali internetowych. Natomiast ceny oszacowane przy uwzględnieniu najniższych jednostkowych cen dla komparatorów przedstawiono w 5.3.1 niniejszej AWA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził 28 scenariuszy testujących alternatywne wartości parametrów modelu. W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze przetestowane w ramach tej analizy.

Tabela 30. Scenariusze testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Grupa limitowa:	Nowa grupa limitowa
DSA 02		Grupa limitowa jednego ze składników – flutykazonu (196.0)
DSA 03	Kategoria odpłatności w pozostałych wskazaniach	Odpłatność 50% (zgodnie z art. 14 ustawy przy założeniu stosowania przez ≤30 dni)
DSA 04		Odpłatność ryczałtowa
DSA 05		Odpłatność 30% (zgodnie z art. 14 ustawy przy założeniu stosowania przez >30 dni)

Scenariusz	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 06	Dane sprzedażowe z 2024	
DSA 07	Dane sprzedażowe z styczeń–lipiec 2025	
DSA 08	Koszt komparatorów: min. – maks.	Średni koszt
DSA 09		Minimalny koszt jedn. komparatorów
DSA 10		Maksymalny koszt jedn. komparatorów
DSA 11	Uwzględnione D.1 i D.2 + % pacjentów <18 lub 65+: 0 – 100%	100% (tylko pacjenci 65+)
DSA 12		minimum z danych
DSA 13		maksimum z danych
DSA 14		0% (brak pacjentów 65+)
DSA 15	Ceny nierefundowanych składników komparatora	Cena z portalu Medycyna Praktyczna
DSA 16		Cena z portalu Pharmindex
DSA 17		Najniższe oferty internetowe
DSA 18	Dawka dobowy flutykazonu i mometazonu: 2 – 8	2 (po uzyskaniu poprawy)
DSA 19		8 (przy braku poprawy)
DSA 20	Dawka dobowy azelastyna: 2 – 8	2 (po uzyskaniu poprawy)
DSA 21		8 (przy braku poprawy)
DSA 22	Horyzont czasowy: 14 dni – 2 lata	14 dni
DSA 23		2 lata
DSA 24	Stopy dyskontowe = 0%	
DSA 25	Pominięte aspekty związane z wykazami D1. i D2 Obwieszczenia Ministerstwa Zdrowia	
DSA 26	Uwzględnione aspekty związane z wykazami D.1. i D.2 Obwieszczenia Ministerstwa Zdrowia	
DSA 27	Uwzględnione D.1 i D.2 + Lek obecny w części D.1 (bezpłatny u <18 lat) i D.2. (bezpłatny u 65+ lat)	
DSA 28	Uwzględnione D.1 i D.2 + Lek nieobecny w części D.1 (bezpłatny u <18 lat) i D.2. (bezpłatny u 65+ lat)	

Zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej z perspektywy wspólnej zaobserwowano jedynie w przypadku scenariusza uwzględniającego najniższe zużycie azelastyny (2 rozpylenia na dobę) gdzie wnioskowana technologia była [] od porównywanych politerapii ([] w rozpatrywanym horyzoncie czasowym).

Największy wpływ na wyniki inkrementalne analizy z perspektywy NFZ miało: nieuwzględnienie wnioskowanego leku w wykazie D1 i D2 ([]), uwzględnienie ryczałtowej odpłatności leku Flutixon Nasal ([]), a także uwzględnienie refundacji wnioskowanego leku we wspólnej grupy limitowej z flutykazonem ([]).

Największy wpływ na wyniki inkrementalne analizy z perspektywy wspólnej miały założenia dotyczące: sposobu refundacji wnioskowanej technologii ([]), dobowej dawki flutykazonu i mometazonu ([]), kosztu komparatorów ([] i długości horyzontu czasowego (wydłużenie horyzontu analizy wiązało się ze wzrostem inkrementalnych oszczędności).

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.2 oraz 12.3 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Nie jest jasne czy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Flutixon.Nasal będzie refundowany w ramach nowej czy istniejącej grupy limitowej (szersze wyjaśnienie w rozdz. 5.3.1). Wnioskodawca przygotował jednak warianty obliczeń uwzględniające oba scenariusze analizy. Podobnie, w ramach analizy wrażliwości, wnioskodawca przedstawił również scenariusze uwzględniające różne warianty odpłatności za wnioskowany lek.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z terapiami skojarzonymi w postaci osobnych produktów, zatem złożenie o porównywalnej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem tych komparatorów charakteryzuje się znaczną niepewnością. W związku z powyższym dla ww. porównań jako podstawową technikę AE należałoby uznać analizę kosztów konsekwencji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 1-miesięczny horyzont czasowy. W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w zakresie od 14 dni do 2 lat.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Należy zauważyć, że w scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy uwzględniono średni koszt nier refundowanych komparatorów wg cen z portalu MP.pl. Uwzględnienie w analizie najniższych cen jednostkowych dla komparatorów nier refundowanych powoduje
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W scenariuszach obejmujących horyzont czasowy >1 roku zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W ramach niniejszej analizy założono porównywalną skuteczność wnioskowanego leku oraz komparatorów, w związku z czym wartość oszacowanego współczynnika użyteczności nie ma wpływu na wyniki analizy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	–	Nie uwzględniano użyteczności stanów zdrowia ze względu na typ analizy.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 7):

- 1) Analiza ekonomiczna została przeprowadzona przy uwzględnieniu wyników Analizy klinicznej, w ramach której stwierdzono brak jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę którejś z porównywanych interwencji. Wprawdzie oczekuje się, że stosowanie produktu złożonego przełoży

się na poprawę wyników zdrowotnych chorych poprzez poprawę stosowania się pacjenta do zalecanego schematu dawkowania oraz dłuższą wytrwałość na leczenie, ale efekty te obserwowane mogą być dopiero po długotrwałym stosowaniu porównywanych technologii oraz w zakresie konsekwencji zdrowotnych których przełożenie na wyniki użyteczności związane jest z wysoką trudnością. Dotychczas nie opublikowano badań pozwalających ilościowo określić dodatkowy efekt kliniczny dający przełożyć się na wyniki użyteczności, co byłoby efektem poprawy compliance czy persistence wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Niemniej jednak nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi komparatorami.

Komentarz analityków AOTMiT:

Jak zaznaczył wnioskodawca: nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z terapiami skojarzonymi w postaci osobnych produktów, zatem założenie o porównywalnej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem politerapii azelastyna + flutykazon oraz azelastyna + mometazon charakteryzuje się znaczną niepewnością. Ponadto, jak zaznaczono w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą (Sousa-Pinto 2025) wykazano niższą skuteczność propionianu flutykazonu (FP, substancji składowej wnioskowanego leku) względem mometazonu (MF) stosowanego w monoterapii, w zakresie niektórych punktów końcowych, w subpopulacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.

W opinii wnioskodawcy: 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, a 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.

- 2) *Brakuje informacji na temat zużycia porównywanych technologii w warunkach polskich – w opracowaniu uwzględniono zalecane dawkowanie wszystkich porównywanych interwencji.*
- 3) *Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.*
- 4) *W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach: nowej osobnej grupy limitowej. przy kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej uwzględniono następujące aspekty:*

[Redacted content]

- 5) W niniejszej analizie uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto (bez VAT, marży hurtowej i marży detalicznej) wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] za opakowanie 120 dawek donosowych po 137 mg azelastryny i 50 mg flutykazonu (GTIN: 05900411013222).

Leki z grupy 196.0, w tym składnik ocenianego produktu złożonego (flutykazon), przypisane są do kategorii 50% odpłatności świadczeniobiorcy, co zgodnie z Ustawą o refundacji leków sugeruje kwalifikację tych leków stosowanych w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa do grona leków wykorzystanych przez okres nie dłuższy od 30 dni. Niemniej jednak dostępne dane wskazują, że standardowy pacjent stosuje leki donosowe średnio przez kilkadziesiąt dni w roku. Na tej podstawie rozpatrywano dwa podejścia oceny kategorii odpłatności pacjenta: zgodne z grupą 196.0 (≤ 30 dni) oraz zgodne ze standardowym okresem stosowania leku (> 30 dni). W obydwu przypadkach określono koszt dla pacjenta 30-dniowej terapii:

- o w przypadku uwzględnienia okresu stosowania analizowanego leku wynoszącego > 30 dni ustalono, że koszt miesięcznej terapii dla pacjenta przy 30% odpłatności wyniósł [REDACTED] od progu wynoszącego 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (5% z 4 666 zł);
- o w przypadku uwzględnienia okresu stosowania leku wynoszącego ≤ 30 dni ustalono, że koszt miesięcznej terapii dla pacjenta przy 50% odpłatności wyniósł [REDACTED] od progu wynoszącego 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę (30% z 4 666 zł).

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji określono więc, że wnioskowana technologia kwalifikuje się do kategorii: 30% odpłatności pacjenta (przy zakwalifikowaniu jej do grona interwencji stosowanych przez okres > 30 dni) lub 50% odpłatności pacjenta (przy zakwalifikowaniu jej do grona interwencji stosowanych przez okres ≤ 30 dni). W analizie podstawowej uwzględniono kategorię 50% odpłatności pacjenta zgodnie z aktualnym postępowaniem Ministra Zdrowia w zakresie kwalifikacji leków donosowych stosowanych w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (leki z grupy 196.0). Odpłatność ryczałtową i 30% testowano w ramach analizy wrażliwości.

Komentarz analityków AOTMiT:

Należy zauważyć, że w przypadku scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości, zakładających dłuższy niż 1 miesiąc horyzont czasowy, w modelu wnioskodawcy uwzględniono 50% odpłatność wnioskowanego leku. Zgodnie ustawą o refundacji, w przypadku stosowania leku przez okres > 30 dni do modelowania powinno się przyjąć 30% odpłatność produktu Flutixon Nasal.

- 6) Mając na uwadze, iż płatnik publiczny nie uczestniczy w kosztach stosowania produktu złożonego Ryaltris®, a tylko częściowo uczestniczy w kosztach stosowania pozostałych politerapii, przeprowadzenie analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego uznano za wysoce ograniczone i nieetyczne. Tym samym pominięto kalkulację kosztów inkrementalnych wnioskowanej technologii względem komparatora nierefundowanego w całości (produktu złożonego Ryaltris®).
- 7) W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały zmierzone w warunkach polskich. Brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów przemawia za tym, że nie będą występować różnice w kosztach pośrednich pomiędzy interwencjami.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W analizie podstawowej wnioskodawcy koszt leków nierefundowanych określono na podstawie średnich kosztów jednostkowych preparatów z dostępną ceną na portalu Medycyny Praktycznej (mp.pl). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również scenariusze, w których przyjęto najniższy jednostkowy koszt nierefundowanych komparatorów lub średni koszt określony na podstawie danych z portalu Pharmindeks oraz wg najniższych cen odnalezionych w aptekach internetowych.

Należy zwrócić uwagę, że uwzględnienie w analizie najniższych cen jednostkowych dla komparatorów nierefundowanych [REDACTED]

[REDACTED]), Natomiast uwzględnienie kosztów nierefundowanych komparatorów wg najniższych cen odnalezionych w aptekach internetowych [REDACTED]

2. Ponieważ żaden z uwzględnionych w analizie ekonomicznej komparatorów nie jest w pełni refundowany w Polsce, cenę zbytu netto wnioskowanego leku zgodną z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków oszacowano względem najtańszego z uwzględnionych komparatorów, którego jeden ze składników podlega refundacji ze środków publicznych.

W opinii wnioskodawcy: 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. 3 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. 3 Ustawy o refundacji leków.

Należy jednak zauważyć, że ceny zrównujące koszt wnioskowanego leku i komparatorów wnioskodawca oszacował względem średniego kosztu komparatorów (substancji nierefundowanych), którego źródłem były ceny z portali internetowych. Wykorzystując model wnioskodawcy, analitycy Agencji w poniższej tabeli przedstawili ceny zbytu netto produktu Flutixon Nasal zrównujące koszt wnioskowanego leku i komparatorów przy uwzględnieniu najniższych jednostkowych cen dla komparatorów. Ceny te są [] od ceny wnioskowanej.

Tabela 32. Wyniki analizy progowej przy uwzględnieniu najniższych jednostkowych cen komparatorów

Cena zbytu netto produktu Flutixon Nasal [zł]	azelastyna* + flutykazon	Ryaltris*	azelastyna* + mometazon
Perspektywa NFZ	[]	[]	[]
Perspektywa wspólna	[]	[]	[]

* lek nierefundowany

** cena zbytu netto zgodna z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

3. Ze względu na fakt, iż analizę ekonomiczną oparto na wynikach analizy klinicznej, wszelkie ograniczenia AKL są zasadne również w przypadku AE.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2026–2027).

Struktura modelu

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji produktu leczniczego Flutixon Nasal w ocenianym wskazaniu, a sprzedaż nierefundowanych leków określono na podstawie analizy liczby recept,
- scenariusz nowy, w którym założono refundację produktu leczniczego Flutixon Nasal w ramach refundacji aptecznej w ocenianym wskazaniu, prawdopodobny napływ nowych pacjentów i stopniową redukcję sprzedaży leków nierefundowanych na rzecz wnioskowanej technologii.

W analizie uwzględniono wyłącznie segmenty sprzedaży leków, które mogą być traktowane jako opcjonalne technologie we wnioskowanym wskazaniu dla produktu Flutixon Nasal (uwzględniono produkty lecznicze dostępne na polskim rynku) oraz segmenty sprzedaży leków, na wykorzystanie których pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanego leku może mieć istotny wpływ.

Analizę przeprowadzono za pomocą arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365 i wykorzystano założenia oraz wartości parametrów wejściowych modelu analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W ramach oceny liczebności populacji docelowej w analizie wnioskodawcy uwzględniono dane dotyczące wykorzystania u pacjenta analogicznych technologii lekowych jak wnioskowana (leki złożone azelastyny i flutykazonu) oraz technologii lekowych, które teoretycznie mogą być stosowane zamiast wnioskowanej technologii (lek złożony mometazon + olopatadyna, politerapia azelastyna + flutykazon, politerapia azelastyna + mometazon). Szacunki liczebności populacji docelowej przeprowadzono przy uwzględnieniu:

The table content is completely redacted with yellow boxes.

Szacunkową liczebność populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Liczebność populacji docelowej

Produkt	Rok	Prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
Nierefundowany produkt złożony: azelastyna + flutykazon	1			
	2			
Produkt złożony: Ryaltris (olopatadyna + mometazon)	1			
	2			
Politerapia: azelastyna + flutykazon	1			
	2			
Politerapia: azelastyna + mometazon	1			
	2			
Łącznie	1			
	2			

Dodatkowo przeprowadzono walidację powyższych szacunków względem danych sprzedażowych leków złożonych azelastyny i flutykazonu. Zestawienie liczby sprzedanych opakowań tych leków (wg algorytmu: prognoza liczby recept → liczby dobowych dawek → liczby opakowań) wykazało zgodność z liczbą opakowań sprzedanych opakowań, prognozowaną na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie od lipca 2022 roku do czerwca 2025 roku (brak istotnego trendu wzrostowego).

Udziały w rynku

Wg danych przytoczonych przez wnioskodawcę:

, a przy ocenie wpływu zmiany statusu refundacji wnioskowanej technologii na jej wykorzystanie kosztem innych substancji czynnych rozważano przede wszystkim różnice w średnim miesięcznym koszcie dla pacjenta oraz schemat stosowania leków.

W scenariuszu podstawowym analizy założono, że większość pacjentów zmieniająca leczenie w wyniku refundacji wnioskowanej technologii (), będzie zmieniała wyłącznie produkt leczniczy z nierefundowanego na refundowany. Zastępowanie pozostałych schematów leczenia (politerapii nierefundowanymi preparatami azelastyny i preparatami flutykazonu, politerapii preparatami azelastyny (nierefundowane) łącznie z preparatami mometazonu (refundowane) oraz nierefundowanego produktu złożonego Ryaltris (mometazon + olopatadyna), odbywać się będzie w niewielkim stopniu (); podział tej części przejmowanego rynku zgodnie z udziałami tych schematów w całym rynku sprzedaży). Natomiast w analizie wrażliwości rozpatrywano przejścia wszystkich schematów zgodnie z ich udziałem w rynku sprzedaży w Polsce (m.in. testowano skrajny wariant zakładający przejście całego rynku sprzedaży opcjonalnych technologii).

Ostatecznie w analizie przyjęto, że w przypadku refundacji wnioskowana technologia przejmie (prognoza Wnioskodawcy: $\pm 25\%$ arbitralnie przyjętego zakresu zmienności):

Tabela 34. Podsumowanie liczebności populacji docelowej

Populacja		Rok 1 (min–max)	Rok 2 (min–max)
Populacja docelowa			
	Wnioskowana technologia	0	0

Populacja		Rok 1 (min–max)	Rok 2 (min–max)
Scenariusz istniejący (negatywna decyzja refundacyjna)	Inne preparaty złożone azelastyna + flutykazon		
Scenariusz nowy (pozytywna decyzja refundacyjna)			

Uwzględnione koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ + pacjent) ze względu na współpłacenie pacjenta.

W modelu uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Parametry kosztowe przyjęte w analizie

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło									
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii i sposób refundacji	zł; osobna grupa limitowa części A1 Wykazu; 50% odpłatność, lek w części D.1. i D.2. Wykazu	Założenie wnioskodawcy									
Koszt jednostkowy komparatora	Uwzględniono cały rynek refundowanych leków flutykazonu i mometazonu; a także dostępne na polskim rynku pełnopłatne preparaty azelastyny i preparat Ryaltis (mometazon + olopatadyna), Leki refundowane (koszt DD): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th><th>DD, pacjent</th><th>DD, NFZ</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Flutykazon</td><td>0,1588 zł</td><td>0,3812 zł</td></tr> <tr> <td>Mometazon</td><td>0,1216 zł</td><td>0,3419 zł</td></tr> </tbody> </table> Leki nierefundowane (koszt DD, pacjent): a) preparaty azelastyny: 2,04 zł (od 1,62 zł do 2,63 zł) b) preparat Ryaltis: 2,03 zł c) aktualnie dostępne leki złożone azelastyny i flutykazonu: 1,77 zł (od 1,33 zł do 2,53 zł) Koszt, perspektywa wspólna = koszt NFZ + koszt pacjenta.	Lek	DD, pacjent	DD, NFZ	Flutykazon	0,1588 zł	0,3812 zł	Mometazon	0,1216 zł	0,3419 zł	Obwieszczenie Ministra Zdrowia i liczba zrefundowanych opakowań w styczeń–lipiec 2025 roku wg NFZ DGL Dane MP.pl Pharminindex
Lek	DD, pacjent	DD, NFZ									
Flutykazon	0,1588 zł	0,3812 zł									
Mometazon	0,1216 zł	0,3419 zł									

Dawkowanie porównywanych interwencji określono na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych – uwzględniono dobowe dawki (DD) na poziomie:

- 4 rozpylenia na dobę leku Flutixon Nasal;
- 4 rozpylenia na dobę preparatów flutykazon, preparatów mometazonu i preparatów azelastyny;
- 8 rozpyleń na dobę złożonego Ryaltis (mometazon + olopatadyna).

W analizie wrażliwości dodatkowo testowano zakres dobowej dawki monoskładnikowych leków w zakresie od 2 na dobę (odpowiadającej zmniejszeniu dawki po uzyskaniu poprawy) do 8 na dobę (odpowiadającej zwiększeniu dawki przy niewystarczających efektach).

Odsetek pacjentów w wieku <18 lat oraz w wieku 65 lat lub starszych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji określono na podstawie danych NFZ za 2023 rok dotyczących liczby pacjentów stosujących leki z grupy 196.0, w tym składnik ocenianego produktu złożonego (flutykazon) (51,0% opakowań).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy, bez RSS)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	4 180 706	10 711 033	-151 397	-403 026

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Flutixon Nasal we wnioskowanym wskazaniu wyniosą ok. 4,2 mln zł w I roku refundacji i ok. 10,7 mln zł w II roku refundacji (wnioskodawca nie zaproponował RSS). Z perspektywy wspólnej objęcie refundacją wnioskowanego leku będzie skutkowało oszczędnościami ok. 150 tys. zł i ok. 400 tys. zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

6.2.2. Wyniki analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił minimalny i maksymalny wariant analizy, w ramach których testowano skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji. Ponadto przedstawiono łącznie 36 scenariuszy analizy wrażliwości dla alternatywnych wartości dotyczących parametrów przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 38. Parametry BIA testowane w ramach analizy wrażliwości

Nr	Opis scenariusza	Wariant liczebności populacji
SA 00	Analiza podstawowa	Wariant "prawdopodobny"
SA 01		Wariant "minimalny"
SA 02		Wariant "maksymalny"

Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności populacji
SA 03	Przejęcie całego rynku sprzedaży wszystkich schematów leczenia		Wariant "prawdopodobny"
SA 04			Wariant "minimalny"
SA 05			Wariant "maksymalny"
SA 06	Przejęcie schematów leczenia zgodnie z ich aktualnym udziałem w całym rynku sprzedaży		Wariant "prawdopodobny"
SA 07			Wariant "minimalny"
SA 08			Wariant "maksymalny"
SA 09	Modele prognoz uwzględniające stałe wahania sezonowe (brak trendu dla wahań sezonowych poprawiających dopasowanie do danych, ale zmniejszające wiarygodność prognoz długoterminowych)		Wariant "prawdopodobny"
SA 10			Wariant "minimalny"
SA 11			Wariant "maksymalny"
SA 12	Grupa limitowa:	Nowa grupa limitowa	Wariant "prawdopodobny"
SA 13		Grupa limitowa jednego ze składników – flutykazonu (196.0)	Wariant "prawdopodobny"
SA 14	Kategoria odpłatności	Odpłatność 50% (zgodnie z art. 14 ustawy przy założeniu stosowania przez ≤30 dni)	Wariant "prawdopodobny"
SA 15		Odpłatność ryczałtowa	Wariant "prawdopodobny"
SA 16		Odpłatność 30% (zgodnie z art. 14 ustawy przy założeniu stosowania przez >30 dni)	Wariant "prawdopodobny"
SA 17	Dane sprzedażowe z 2024		Wariant "prawdopodobny"
SA 18	Dane sprzedażowe z sty–lip 2025		Wariant "prawdopodobny"
SA 19	Koszt komparatorów: min. - maks.	Średni koszt	Wariant "prawdopodobny"
SA 20		Minimalny koszt jedn. komparatorów	Wariant "prawdopodobny"
SA 21		Maksymalny koszt jedn. komparatorów	Wariant "prawdopodobny"
SA 22	Uwzględnione D.1 i D.2 + % pacjentów <18 lub 65+: 0 – 100%	100% (pacjenci <18 i 65+)	Wariant "prawdopodobny"
SA 23		minimum z danych NFZ	Wariant "prawdopodobny"
SA 24		maksimum z danych NFZ	Wariant "prawdopodobny"
SA 25		0% (brak pacjentów <18 i 65+)	Wariant "prawdopodobny"
SA 26	Ceny nierefundowanych składników komparatora	Cena z portalu Medycyna Praktyczna	Wariant "prawdopodobny"
SA 27		Cena z portalu Pharminindex	Wariant "prawdopodobny"
SA 28		Najniższe oferty internetowe	Wariant "prawdopodobny"
SA 29	Dawka dobową flutykazonu i mometazon: 2 – 8	2 (po uzyskaniu poprawy)	Wariant "prawdopodobny"
SA 30		8 (przy braku poprawy)	Wariant "prawdopodobny"
SA 31	Dawka dobową azelastyna: 2 – 8	2 (po uzyskaniu poprawy)	Wariant "prawdopodobny"
SA 32		8 (przy braku poprawy)	Wariant "prawdopodobny"
SA 33	Pominięte aspekty związane z wykazami D1. i D2 Obwieszczenia Min.Zdr.		Wariant "prawdopodobny"
SA 34	Uwzględnione aspekty związane z wykazami D.1. i D.2 Obwieszczenia Min.Zdr.		Wariant "prawdopodobny"
SA 35	Uwzględnione D.1 i D.2 + Lek obecny w części D.1 (bezpłatny u <18 lat) i D.2. (bezpłatny u 65+ lat)		Wariant "prawdopodobny"
SA 36	Uwzględnione D.1 i D.2 + Lek nieobecny w części D.1 (bezpłatny u <18 lat) i D.2. (bezpłatny u 65+ lat)		Wariant "prawdopodobny"

Poniżej przedstawiono wyniki wybranych wariantów analizy wrażliwości (mające największy wpływ na wyniki BIA), natomiast szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.3 BIA wnioskodawcy.

Tabela 39. Wybrane warianty analizy wrażliwości (wydatki inkrementalne).

Wariant	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Podstawowy	4 180 706	10 711 033	-151 397	-403 026
Minimalny				
Maksymalny				
Wnioskowany lek nieobecny w wykazie D1 i D2				
Przejęcie całego rynku przez Flutixon Nasal				
Odpłatność ryczałtowa				
Min koszt komparatorów				
Max koszt komparatorów				
Najniższe oferty internetowe nierefundowanych składników komparatora				

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie maksymalnym wykazały, że dodatkowe wydatki płatnika z perspektywy NFZ wyniosą

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie minimalnym wykazały, że dodatkowe wydatki płatnika z perspektywy NFZ wyniosą

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia liczebności populacji (oparte o dane sprzedażowe) wydają się być wiarygodne. Natomiast należy zwrócić uwagę, na możliwe niedoszacowanie potencjalnego wzrostu populacji stosującej lek złożony azelastyny+flutykazon w scenariuszu nowym związanego z objęciem refundacją produktu Flutixon Nasal. Zwłaszcza założenie o przejęciu , od obecnie nierefundowanego produktu złożonego Ryaltris oraz politerapii stanowiących komparatory w niniejszej AWA, budzi wątpliwości analityków Agencji. Nie była możliwa weryfikacja szacunków wnioskodawcy z danymi przedstawionymi przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT. Jedyna opinia, która napłynęła do Agencji nie zawierała oszacowania przyszłej populacji leczonej wnioskowanym lekiem. Natomiast otrzymane przez Agencję dane NFZ wydają się potwierdzać szacunki wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. W opinii wnioskodawcy: Można przypuszczać, że ze względu na doświadczenie lekarzy ze stosowaniem leków złożonych azelastyny

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<i>i flutykazonu (wysokie wykorzystanie w chwili obecnej) należy oczekiwać szybkiego ustalenia się równowagi na rynku po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do koszyka świadczeń medycznych współfinansowanych ze środków publicznych.</i>
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Należy zauważyć, że w scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy uwzględniono średni koszt komparatorów wg cen z portalu MP.pl. Uwzględnienie najniższych cen odnalezionych w aptekach internetowych [REDAKTOWANE] Rozwinięcie komentarza w poniższym rozdz. 6.3.1.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie przyjęto, że zdecydowana większość pacjentów zmieniająca leczenie w wyniku refundacji wnioskowanej technologii ([REDAKTOWANE]) będzie zmieniała wyłącznie produkt leczniczy z nierefundowanego na refundowany. Na podstawie opinii ekspertki klinicznej ankietowanej przez AOTMiT nie można wnioskować o wiarygodności oszacowań wnioskodawcy, co do przejmowania udziałów w rynku przez ocenianą interwencję.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Wnioskowany lek nie jest refundowany, natomiast biorąc pod uwagę dane sprzedażowe dotyczące komparatorów, wydaje się, że oszacowania wnioskodawcy są wiarygodne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości (szczegóły rozdz.6.2.2)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia wg wnioskodawcy (rozdz. 8 BIA):

1. W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie założeń analizy ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet (dotyczy przede wszystkim ograniczonej dostępności dowodów naukowych potwierdzających przewagę leczenia z wykorzystaniem produktu złożonego nad politerapią składnikami podawanych w osobnych preparatach, czy brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi komparatorami).
2. Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów.

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 –

[REDAKTOWANE] 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

znaczaco wyzsza wiarygodnoscia niz jakikolwiek wariant epidemiologiczny (np. wymaga mniejszej liczby parametrów niepewnych do oceny w ramach analizy wrażliwości).

Komentarz analityków Agencji

Analitycy Agencji uznają przedstawione dane sprzedażowe za wiarygodne źródło danych populacyjnych. Niemniej należy zwrócić uwagę na trudności w oszacowaniu prawdopodobnie zwiększonej przyszłej sprzedaży leku złożonego azelastryny+flutykazon, związanej z objęciem refundacją wnioskowanego leku. Wątpliwości budzi założenie [REDAKTOWANE] od obecnie nierefundowanego produktu złożonego Ryaltris oraz politerapii stanowiących komparatory w niniejszej AWA, które zgodnie z analizą ekonomiczną są terapiami droższymi z perspektywy wspólnej od terapii lekiem Flutixon Nasal. Niestety w ramach prac na AWA otrzymano tylko jedną opinię od ekspertki klinicznej, która nie podjęła się oszacowania odsetka pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana po objęciu jej refundacją. Wskazała jedynie, iż: *należy przypuszczać, że populacja ta byłaby istotnie mniejsza niż cała szacowana grupa chorująca na ANN.*

3. *W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie segmenty sprzedaży tych leków, które mogą być traktowane jako realne opcjonalne technologie we wnioskowanym wskazaniu dla wnioskowanej technologii oraz segmenty sprzedaży leków, na wykorzystanie których pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Flutixon Nasal® może mieć istotny wpływ. Pominięto tym samym segmenty sprzedaży leków w Polsce, na które wpływu nie będzie miała decyzja dotycząca objęcia refundacją wnioskowanej technologii (koszt tych segmentów taki sam w scenariuszu istniejącym oraz nowym scenariuszu).*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

1. W analizie koszt leków nierefundowanych określono na podstawie średnich kosztów jednostkowych preparatów z dostępną ceną na portalu Medycyny Praktycznej (mp.pl), portalu Pharmindex lub wg najniższych cen odnalezionych w aptekach internetowych. W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono koszt określony na podstawie danych z Medycyny Praktycznej, natomiast uwzględnienie kosztu komparatorów wg najniższych jednostkowych cen lub wg średniego kosztu określonego na podstawie danych z portalu Pharmindex lub aptek internetowych, testowano w ramach analizy wrażliwości. Przyjęcie w analizie kosztu komparatorów wg najniższych jednostkowych cen powoduje zmianę wnioskowania z perspektywy wspólnej BIA [REDAKTOWANE].
2. W analizie wnioskodawcy nie wyjaśniono czy przyjęte do oszacowania populacji docelowej dane sprzedażowe zawężano do populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat. O ile w przypadku leków złożonych zarejestrowane wskazania dotyczą populacji w takim przedziale wiekowym, o tyle w przypadku produktów zawierających pojedyncze substancje takie zawężenie wydaje się być zasadne, a nie uwzględnienie mogło skutkować przeszacowaniem populacji docelowej.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Flutixon Nasal (azelastine hydrochloride + fluticasone propionate) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów ≥ 12 roku życia, jeśli stosowanie innych podawanych donosowo produktów zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.11.2025 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Flutixon Nasal*, *azelastine hydrochloride*, *fluticasone propionate*, *Dymista*.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu złożonego Flutixon Nasal. W ocenianym wskazaniu odnaleziono natomiast 4 rekomendacje dotyczące innego leku złożonego Dymista (azelastyna + flutykazon). Dwie z tych rekomendacji były pozytywne (SMC 2014 oraz HAS 2014), a jedna negatywna (CADTH 2015). Natomiast irlandzka agencja NCPE nie wydała rekomendacji dla tego leku, zamieszczając jedynie krótką informację, iż „pełna ocena farmakoekonomiczna nie jest zalecana”.

W rekomendacjach kanadyjskiej oraz francuskiej podkreślono, że korzyść kliniczna ocenianego produktu złożonego (azelastyna + flutykazon) jest niepewna, jeśli chodzi o porównanie z aktywnymi komparatorami, natomiast wykazano korzyść w porównaniu z placebo. Dodatkowo pozytywna rekomendacja szwockiej agencji SMC uwzględnia korzyści płynące z Programu Dostępu Pacjenta (PAS), który poprawia opłacalność leku.

Szczegółowy opis powyższych rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla produktu złożonego azelastyna + flutykazon

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2015 (Kanada)	Leczenie objawowe umiarkowanego do ciężkiego sezonowego alergicznego nieżytu nosa i towarzyszących mu objawów ocznych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których monoterapia lekami przeciwhistaminowymi lub donosowymi kortykosteroidami nie jest wystarczająca	Rekomendacja negatywna Cztery randomizowane badania kontrolowane (MP4002, MP4004, MP4006 i MP4001) wykazały, że AZE/FP zapewnia korzyść kliniczną w porównaniu z placebo u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa; jednak porównawcza korzyść kliniczna AZE/FP w porównaniu z propionianem flutykazonu stosowanym w monoterapii jest niepewna. Chociaż AZE/FP wykazał istotną przewagę nad propionianem flutykazonu w łagodzeniu objawów ze strony nosa, skala poprawy (od 0,64 do 0,99 punktu w skali rTNSS w trzech badaniach [MP4002, MP4004 i MP4006]) była niewielka i o niepewnym znaczeniu klinicznym. Ponadto nie wykazano jednoznacznie, że AZE/FP wykazuje istotną przewagę nad propionianem flutykazonu w łagodzeniu objawów ze strony oczu lub jakości życia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2014 (Szkocja)	Łagodzenie objawów umiarkowanego do ciężkiego sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa, jeśli monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym lub glikokortykosteroidem okaże się niewystarczająca	Rekomendacja pozytywna Azelastyni chlorowodorek w połączeniu z flutykazonu propionianem (spray do nosa Dymista) jest dopuszczony do stosowania w ramach NHS Scotland w celu złagodzenia objawów umiarkowanego do ciężkiego sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa, jeśli monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym lub glikokortykosteroidem nie jest uznawana za wystarczającą. Dla pacjentów, dla których połączenie chlorowodoru azelastyny i propionianu flutykazonu w aerozolu do nosa jest odpowiednią terapią, produkt Dymista zawiera oba składniki w jednym aerozolu do nosa. Niniejsze zalecenie SMC uwzględnia korzyści płynące z Programu Dostępu Pacjenta (PAS), który poprawia opłacalność leku Dymista i jest uzależnione od ciągłej dostępności produktu w ramach tego programu lub od uwzględnienia odpowiedniej ceny katalogowej.
HAS 2014 (Francja)	Leczenie objawowe umiarkowanego do ciężkiego sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, gdy monoterapia lekiem przeciwhistaminowym lub donosowym glikokortykosteroidem jest niewystarczająca	Rekomendacja pozytywna Komitet uważa, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu DYMISTA są umiarkowane w ocenianym wskazaniu. Produkt nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści (IAB V, brak) w porównaniu z jednoczesnym podawaniem leku przeciwhistaminowego H1 i donosowego kortykosteroidu. Komitet zaleca włączenie leku na listę leków refundowanych oraz na listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach u pacjentów w wieku ≥ 12 lat we wskazaniu „łagodzenie objawów umiarkowanego do ciężkiego sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa, jeśli monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym lub glikokortykosteroidem okaże się niewystarczająca” oraz w dawkowaniu określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
NCPE 2013 (Irlandia)	Leczenie objawowe umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym lub glikokortykosteroidem okazała się niewystarczająca	Brak rekomendacji Pełna ocena farmakoeconomiczna produktu leczniczego Dymista nie jest zalecana.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	Nie dotyczy	■	■	■
Belgia	■	Nie dotyczy	■	■	■
Bułgaria	■	Nie dotyczy	■	■	■
Chorwacja	■	Nie dotyczy	■	■	■
Cypr	■	Nie dotyczy	■	■	■
Czechy	■	Nie dotyczy	■	■	■
Dania	■	Nie dotyczy	■	■	■
Estonia	■	Nie dotyczy	■	■	■
Finlandia	■	Nie dotyczy	■	■	■
Francja	■	Nie dotyczy	■	■	■
Grecja	■	Nie dotyczy	■	■	■
Hiszpania	■	Nie dotyczy	■	■	■
Holandia	■	Nie dotyczy	■	■	■
Irlandia	■	Nie dotyczy	■	■	■
Islandia	■	Nie dotyczy	■	■	■
Liechtenstein	■	Nie dotyczy	■	■	■
Litwa	■	Nie dotyczy	■	■	■
Luksemburg	■	Nie dotyczy	■	■	■
Łotwa	■	Nie dotyczy	■	■	■
Malta	■	Nie dotyczy	■	■	■
Niemcy	■	Nie dotyczy	■	■	■
Norwegia	■	Nie dotyczy	■	■	■
Portugalia	■	Nie dotyczy	■	■	■
Rumunia	■	Nie dotyczy	■	■	■
Słowacja	■	Nie dotyczy	■	■	■
Słowenia	■	Nie dotyczy	■	■	■
Szwajcaria	■	Nie dotyczy	■	■	■
Szwecja	■	Nie dotyczy	■	■	■
Węgry	■	Nie dotyczy	■	■	■
Włochy	■	Nie dotyczy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 19.08.2025 r.) produkt Flutixon Nasal ■ z ww. krajów UE i EFTA (na 30 wskazanych). Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna	Flutixon Nasal® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, Centrum HTA, Kraków, sierpień 2025 (aktualizacja: październik 2025)
Analiza ekonomiczna	Flutixon Nasal® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, Centrum HTA, Kraków, sierpień 2025 (aktualizacja: październik 2025)
Analiza wpływu na budżet	Flutixon Nasal® (produkt złożony: azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian) w łagodzeniu objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, Centrum HTA, Kraków, sierpień 2025 (aktualizacja: październik 2025)
Analiza 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, Centrum HTA, Kraków, sierpień 2025 (aktualizacja: październik 2025)

Badania pierwotne i wtórne

Agache 2018	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. <i>Rhinology</i> . 2018;56(1):33. doi:10.4193/Rhin16.278
Bachert 2002	Bachert C, El-Akkad T. Patient preferences and sensory comparisons of three intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2002 Sep;89(3):292-7.
Bédard 2020	Bédard A, Basagaña X, Anto JM i wsp. Treatment of allergic rhinitis during and outside the pollen season using mobile technology. A MASK study. <i>Clin Transl Allergy</i> . 2020 Dec 9;10(1):62
Bunnag 2003	Bunnag C, Suprihati D, Wang DY. Patient preference and sensory perception of three intranasal corticosteroids for allergic rhinitis. <i>Clin Drug Investig</i> . 2003;23(1):39-44.
Canonica 2021	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. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2021 Jul;37(7):1259-1272.
De Jong 2020	De Jong HJ, 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. <i>World Allergy Organization Journal</i> 2020 13:12 Article Number 100490
Debbaneh 2019	Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, McCoul ED. Intranasal Azelastine and Fluticasone as Combination Therapy for Allergic Rhinitis: Systematic Review and Meta-analysis. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2019 Sep;161(3):412-418.
Derendorf 2012	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. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2012 Jul;74(1):125-33.
Dollner 2017	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. <i>Allergy Rhinol (Providence)</i> . 2017 Oct 1;8(3):148-156.
Feng 2016	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. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> . 2016 Nov;273(11):3477-3486.
Fifer 2023	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. <i>Patient Preference and Adherence</i> 2023 17 (141-151)
Haahr 2019	Haahr PA, Jacobsen C, Christensen ME. MP-AzeFlu provides rapid and effective allergic rhinitis control: results of a non-interventional study in Denmark. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2019 Apr;9(4):388-395.
Kasukurthi, 2025	SR Kasukurthi, ABS Gerhardt, T Chakradhar, T Sujith. A Comparative Study of Efficacy and Safety Between Mometasone Furoate Nasal Spray and Fluticasone Propionate Nasal Spray among Patients of Allergic Rhinitis at Tertiary Care Centre, Hyderabad. <i>International journal of current pharmaceutical review and research</i> , 2025, 17(5), 154-161
Kaulsay 2018	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. <i>Immun Inflamm Dis</i> . 2018 Dec;6(4):456-464.
Khanna 2005	Khanna P, Shah A. Assessment of sensory perceptions and patient preference for intranasal corticosteroid sprays in allergic rhinitis. <i>Am J Rhinol</i> . 2005 May-Jun;19(3):316-21

- Klimek 2016 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.
- Klimek 2016 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.
- Klimek 2016 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.
- Klimek 2017 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.
- Klimek 2020 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.
- Klimek 2021 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
- Li 2024 Li Y, Xiong J, Zhang Z, Liao K, Zho X, Li J, Xiang J, Xu L. Efficacy and safety of various corticosteroids in the treatment of children with allergic rhinitis: A systematic review and network meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2024 Sep;17(3):626-642.
- Mandl 1997 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 Sep;79(3):237-45 (wstępna wersja publikacji, finalna wersja to ref. [8]).
- Marth 2024 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)
- Meltzer 2005 Meltzer EO, Bardelas J, Goldsobel A, Kaiser H. A preference evaluation study comparing the sensory attributes of mometasone furoate and fluticasone propionate nasal sprays by patients with allergic rhinitis. *Treat Respir Med.* 2005;4(4):289-96
- Mirmoezzi 2017 MS Mirmoezzi, MS Yazdi, O Gholami. Comparative study on the efficacy of mometasone and fluticasone nasal sprays for treatment of allergic rhinitis. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 2017, 9(3), 211-214
- Patel 2019 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.
- Price 2020 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.
- Qi 2023 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.
- Scadding 2017 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
- Sivakami 2017 Sivakami RK, Kriya K, Thirunavukarasu P i wsp. Comparison of efficacy of fluticasone propionate and mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis. *MedPulse – International Medical Journal*, 2017, 4 (2), 192-195. https://www.medpulse.in/Article/Volume4Issue2/MedPulse_4_2_10.pdf
- Soe 2023 Soe KK, Krikerati T, Pheerapanyawaranun C i wsp. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose intranasal corticosteroids for moderate-to-severe allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 May 23;14:1184552.
- Sousa-Pinto 2022 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.
- Sousa-Pinto 2024 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.
- Sousa-Pinto 2025 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.
- Sousa-Pinto MASK-air 2025 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.
- Stjarne 2019 Stjarne P, Strand V, Theman K, Ehnhage 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

Stjärne 2023	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. <i>Pragmat Obs Res.</i> 2023 Jan 4;14:1-11
Stokes 2004	Stokes M, Amorosi SL, Thompson D i wsp. Evaluation of patients' preferences for triamcinolone acetonide aqueous, fluticasone propionate, and mometasone furoate nasal sprays in patients with allergic rhinitis. <i>Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2004 Sep;131(3):225-31
Van Weissenbruch 2020	Van Weissenbruch R, Klimek L, Gálffy G i wsp. MP-AzeFlu improves the quality-of-life of patients with allergic rhinitis. <i>Journal of Asthma and Allergy</i> 2020 13 (633-645).
Zhang 2025	Zhang Y., Zhang Z., Wang C., Zhang L. Efficacy and Safety of Combined Pharmacotherapies in Moderate-to-Severe Allergic Rhinitis: A Network Meta-Analysis. <i>International Forum of Allergy and Rhinology</i> 2025 15:9 (898-914)
Zhong 2022	Zhong Z, Xun Y, Shi X i wsp. Clinical efficacy and safety of MP-AzeFlu for the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> 2022 May;279(5):2457-2464.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

HAS 2014	Dymista Opinions on drugs - Posted on Sep 10 2014 https://www.has-sante.fr/jcms/c_1725332/en/dymista
NCPE 2013	Azelastine hydrochloride and fluticasone propionate (nasal spray) (Dymista®) https://www.ncpe.ie/azelastine-hydrochloride-and-fluticasone-propionate-nasal-spray-dymista/
SMC 2014	azelastine hydrochloride plus fluticasone propionate nasal spray (Dymista®) https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/azelastine-hydrochloride-plus-fluticasone-propionate-dymista-abbreviatedsubmission-92113/
CADTH 2015	Azelastine HCl and fluticasone propionate https://www.cda-amc.ca/azelastine-hcl-and-fluticasone-propionate
EUFOREA 2021	Scadding GK et al (2021) Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. <i>Front. Allergy</i> 2:706589.doi: 10.3389/falgy.2021.706589
ICAR-AR 2023	Wise SK,. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36878860.
AAAAI ACAAI 2020	Dykewicz MS, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2020 Oct;146(4):721-767. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.007. Epub 2020 Jul 22.
ARIA 2019 PL	Samoliński B, Krzych-Fałta E, Piekarska B, et al. 2019 ARIA – Care pathways for allergic rhinitis – Poland. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.</i> 2019;6(4):111-126. doi:10.5114/pja.2019.91214.

Pozostałe publikacje

ChPLFlutixon Nasal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flutixon Nasal (aktualizacja 05.10.2025)
ChPL Ryaltris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ryaltris (aktualizacja 28.05.2025)
ChPL Dymista	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dymista