



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-31/2015

Data ukończenia: 22.01.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI/ACAAI	The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and The American College of Allergy, Asthma and Immunology
AAAdSS	Average Adjusted Symptom Score, średnie nasilenie objawów skorygowane zużyciem leków
AAO	American Academy of Otolaryngology
AdSS	Adjusted Symptom Score, nasilenie objawów skorygowane zużyciem leków
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
ANN	alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
AR	analiza racjonalizacyjna
ARIA	Allergic Rhinitis Impact on Asthma
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BID	dwa razy dziennie
BSACI	British Society of Allergology and Clinical Immunology
BUD	budezonid
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CZN	cena zbytu netto
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
EAACI	Academy of Allergology and Clinical Immunology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FESS	chirurgiczne usunięcie polipów nosa i zatok (functional endoscopic sinus surgery)
FLU	flutykazon
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (health related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IgE	przeciwciała (immunoglobuliny) klasy E
IPCRG	International Primary Care Respiratory Group
KLRP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
TK	tomografia komputerowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MOM	mometazon
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NARES	niealergiczny nieżyt nosa z zespołem eozynofilowym (ang. <i>non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome</i>)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINAR	przewlekły, nieinfekcyjny, niealergiczny nieżyt nosa (ang. <i>non-infectious, non-allergic rhinitis</i>)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNN	niealergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PAR	przewlekły (całoroczny) alergiczny nieżyt nosa
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PNIF	przepływ powietrza w obrębie nosa (ang. <i>peak nasal inspiratory flow</i>)
PO	poziom odpłatności
PRQLQ	kwestionariusz do oceny jakości życia w oparciu o daną chorobę (Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)
QD	raz dziennie
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAR	sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNSS	zmiany nasilenia objawów nosowych (ang. <i>total nasal symptom score</i>)
TOSS	zmiany nasilenia objawów ocznych (ang. <i>total ocular symptom score</i>)
TSS	całkowita ocena objawów (ang. <i>total symptom score</i>)

UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	różnica średnich zmian dla metaanaliz (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.2.1. Alergiczny nieżyt nosa	14
3.2.2. Niealergiczny nieżyt nosa	16
3.2.3. Polipy nosa	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	34
4. Ocena analizy klinicznej	35
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	35
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu	37
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	50
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	51
4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa	52

4.2.1.	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	52
4.2.1.1.	Wyniki analizy skuteczności	52
4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	60
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	64
4.2.2.1.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	65
4.3.	Komentarz Agencji	65
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	67
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	67
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	70
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	70
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	71
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	73
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	75
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	76
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	76
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	78
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	83
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	84
6.4.	Komentarz Agencji	85
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	86
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	89
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	90
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	91
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	93
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	93

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	93
12. Kluczowe informacje i wnioski	94
13. Źródła.....	97
14. Załączniki.....	99

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.11.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2924.1.2015.BR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Nasometin (furoinian mometazonu), aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g, kod EAN 5909991031275,
- Wnioskowane wskazania:
 1. Leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych.
 2. Leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń/ we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%

Proponowana cena zbytu netto:

- Nasometin (furoinian mometazonu), 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g, –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

Wnioskodawca:

Sandoz Polska Sp. z o.o
ul. Domaniewska 50 c
02-672 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.11.2015 r., znak PLR.4600.2924.1.2015.BR (data wpływu do AOTMiT 23.11.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Nasometin (mometasonum), aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g, kod EAN 5909991031275.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.12.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-31/ML/2015.

Pismem z dnia 17.12.2015 r., znak: PLR.4600.2924.2015.1.BR, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.01.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2924.2015.2.BR z dnia 11.01.2016 r.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Nasometin® (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat, ██████████ ██████████, Kraków, październik 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Nasometin® (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat, ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████, Kraków, październik 2015
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Nasometin® (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat, ██████████ ██████████, Kraków, październik 2015
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Nasometin® (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat, ██████████ ██████████ ██████████, Kraków, październik 2015
- Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Nasometin® (furoinian mometazonu) w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat, ██████████ ██████████, Kraków, październik 2015
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Nasometin w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.2924.2015.2.BR

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

Wraz z przedstawieniem uzupełnień do analiz, wnioskodawca przedstawił dodatkowo zaktualizowane oszacowania w analizie wpływu na budżet w zakresie odpłatności pacjenta na wyniki analizy z perspektywy pacjenta (wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego nie uległy zmianie).

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Charakterystyka części badań w AKL nie zawiera informacji odnośnie odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).	Tak	Uzupełniono.
Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych dla wszystkich komparatorów możliwych do zastosowania we wnioskowanych wskazaniach, tj. bezzasadnie pominięto Tafen Nasal (budezonid) (§ 5. ust. 2 pkt 1 a, b Rozporządzenia).	Tak	Uzupełniono. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (Nasometin vs Tafen Nasal) przyjmując konserwatywne założenie, że donosowe GKS są równie skuteczne jak technologia wnioskowana.
AE nie zawiera oszacowania wartości CUR dla budezonidu i propionianu flutykazonu oraz wartości CUR dla technologii wnioskowanej, przede wszystkim zaś nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto, przy której wartości CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższa od najniższej z wartości tego wskaźnika dla technologii opcjonalnych.	Tak	Uzupełniono.
W BIA nie uzasadniono, dlaczego w ramach scenariusza nowego przyjęto założenie, że po wprowadzeniu refundacji produktu Nasometin, liczebność populacji stosującej kortykosteroidy w postaci aerozolu/kropli do nosa nie ulegnie znaczącej zmianie. Ponadto Nasometin we wskazaniu sezonowe alergiczne lub całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa może być stosowany w populacji szerszej niż dotychczas refundowane kortykosteroidy, tj. od 3 roku życia (aktualnie refundowane kortykosteroidy mogą być refundowane od 4 r.ż.). Nieuwzględnienie takiej możliwości wpływa na oszacowanie populacji docelowej, zaniżając jej liczebność.	Tak	Przedstawiono uzasadnienie.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Nasometin (furoinian mometazonu), aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g, kod EAN 5909991031275
Kod ATC	R01AD09
Substancja czynna	Mometasonum
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych***. • Leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.
Dawkowanie	<p>Sezonowe alergiczne lub całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa <i>Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku) oraz dzieci w wieku 12 lat i starsze</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecana dawka: dwa rozpylenia produktu leczniczego (50 mikrogramów na rozpylenie) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka 200 mikrogramów). • Jedno rozpylenie do każdego otworu nosowego (całkowita dawka 100 mikrogramów) - w leczeniu podtrzymującym • Maksymalna dawka dobową - cztery rozpylenia produktu do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka 400 mikrogramów), jeśli objawy nie zostaną wystarczająco opanowane. <p>Po uzyskaniu poprawy zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego.</p> <p><i>Dzieci w wieku od 3 do 11 lat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecana dawka: jedno rozpylenie (50 mikrogramów na rozpylenie) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka 100 mikrogramów)*. <p>Polipy nosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecana początkowa dawka - dwa rozpylenia (50 mikrogramów na rozpylenie) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka 200 mikrogramów). • Dwa rozpylenia do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (całkowita dawka 400 mikrogramów), Jeśli po 5 do 6 tygodni leczenia objawy nie zmniejszą się wystarczająco, dawkę dobową można zwiększyć**. <p>Po uzyskaniu skutecznej kontroli objawów dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.</p>
Droga podania	Podanie donosowe.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Furoinian mometazonu jest gl kokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne po podaniu w dawkach, które nie mają działania ogólnoustrojowego. Jego działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne polega na hamowaniu uwalniania mediatorów reakcji alergicznych. U pacjentów z alergią furoinian mometazonu znacząco hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów. Jest również silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów i cytokin Th2, IL-4, IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+.

Źródło: ChPL Nasometin (ostatnia aktualizacja 5.06.2015 r.)

* U niektórych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa początek klinicznie znaczącego działania produktu Nasometin obserwowano w ciągu 12 godzin od podania pierwszej dawki, ale pełnego działania produktu leczniczego można nie uzyskać w ciągu pierwszych 48 godzin. Dlatego pacjent powinien regularnie stosować produkt w celu uzyskania jego pełnego działania.

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w wywiadzie może być konieczne rozpoczęcie stosowania produktu Nasometin na kilka dni przed przewidywanym początkiem okresu pylenia.

** Jeśli po upływie 5–6 tygodni stosowania produktu dwa razy na dobę nie obserwuje się poprawy, należy ponownie ocenić stan pacjenta i zweryfikować strategię leczenia

***Kryterium wiekowe aktualne od 5 czerwca 2015 roku (do aktualizacji ChPL: leczeniu objawów sezonowego lub całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 6 lat i starszych).

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12.12.2012 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym Leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat substancji.
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	n.d.

Źródło: ChPL Nasometin (ostatnia aktualizacja 5.06.2015 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Nasometin we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Nasometin (furoinian mometazonu), 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g, – █████ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	1. Leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych. 2. Leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	n/d

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Komentarz analityków Agencji do wnioskowanego wskazania i warunków refundacji

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Nasometin byłby dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń przy kategorii dostępności refundacyjnej 50%.

Należy jednak zauważyć, że zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji lek kwalifikuje się do odpłatności 50% w przypadku, gdy terapia lekiem nie wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. Opierając się na zapisach we wniosku oraz ChPL Nasometin, nieżyt nosa oraz polipy nosa to choroby przewlekłe, których leczenie w zależności od wskazań rejestracyjnych może trwać od kilku tygodni do kilku miesięcy.

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

3.2. Problem zdrowotny

3.2.1. Alergiczny nieżyt nosa

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Źródło: Szczeklik 2014

Epidemiologia

Chorobowość: Alergiczny nieżyt nosa jest najczęstszą chorobą alergiczną w polskiej populacji. W ogólnopolskim badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) odnotowano, iż nieżyt nosa ogółem występuje u ok. 37,8% dzieci w wieku 6 - 7 lat, 34,5% w grupie 13–14-latków, natomiast w grupie osób dorosłych u 36% (22 – 44 r.ż.). Średnią w całej populacji oceniono na 36%.

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

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

Śmiertelność: ANN nie jest związany z dużą śmiertelnością.

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

Klasyfikacja

Podział ANN ze względu na czas trwania objawów:

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

Podział ANN ze względu na nasilenie objawów:

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

Podział ANN ze względu na alergeny wywołujące objawy:

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

Źródło: Szczeklik 2014

Etiologia i patogenez

a) Alergeny wziewne:

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

b) Alergeny pokarmowe.

c) Alergeny zawodowe.

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

Źródło: Szczeklik 2014

Obraz kliniczny

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

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

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

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

Źródło: Szczeklik 2014

Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

Źródło: Szczeklik 2014

Diagnostyka

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

Źródło: Szczeklik 2014

Leczenie i cele leczenia

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

Źródło: Rutkowski 2008, Samoliński 2009, Szczeklik 2014

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

- Glikokortykosteroidy (GKS):

- donosowe – beklometazon, budezonid, furoinian flutykazonu, furoinian mometazonu, propionian flutykazonu - najskuteczniejsze leki w ANN, wpływają korzystnie na wszystkie objawy choroby (także ze strony oczu); początek działania po 7 - 12 godz. od podania, maks. efekt do 2 tyg. Długotrwałe stosowanie GKS donosowych wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i niewielkie krwawienie z błony śluzowej nosa,
- doustnie – można stosować przez kilka dni w bardzo ciężkim ANN, jeśli leczenie GKS donosowym i lekami przeciwhistaminowymi łącznie było nieskuteczne.
- Leki przeciwhistaminowe – H₁-blokery, które można podawać:
 - doustnie - szczególnie korzystne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek; preferuje się leki lepiej tolerowane, tj. powodujące mniejszą senność i upośledzenie koncentracji, niekardiotoksyczne, w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami,
 - donosowe – azelastyna, lewokabastyna (nieдостаępna w Polsce); działają tylko w obrębie nosa, zalecane w łagodnym ANN, początek działania po 15 - 20 min.,
 - do worka spojówkowego – azelastyna, emedastyna, epinastyna, ketotifen, olopatadyna.
- Leki przeciwleukotrienowe: montelukast doustnie - można stosować w okresowym ANN, ale preferuje się GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.
- Kromony: kromoglikan disodowy donosowo (i do worka spojówkowego w razie objawów ocznych); mniej skuteczne niż GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.
- Leki obkurczające naczynia błony śluzowej: w celu doraźnego szybkiego zmniejszenia niedrożności nosa można zastosować:
 - donosowo (efedryna, fenylefryna, nafazolina, ksylometazolina, oksymetazolina, tetryzolina, tymazolina; nie stosować dłużej niż 5 dni ze względu na ryzyko wystąpienia polekowego nieżyty nosa),
 - doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna; nie stosować u kobiet w ciąży, u chorych na nadciśnienie tętnicze, choroby serca, nadczynność tarczycy, rozrost stercza, jaskrę, choroby psychiczne, u leczonych β -blokerami i inhibitorami MAO; u wielu chorych powodują bezsenność).
- Leki przeciwocholinergiczne donosowo (w Polsce dostępny bromek ipratropium w połączeniu z ksylometazoliną) zmniejszają ilość wydzieliny, korzystne w leczeniu idiopatycznego nieżyty nosa.
- **Swoista immunoterapia alergenowa** (odczulanie): jest metodą leczenia, która ma na celu wytworzenie tolerancji immunologicznej na podawany alergen. Wywołanie tolerancji polega na przestrojeniu odpowiedzi immunologicznej: osłabieniu proalergicznego reakcji na czynnik odpowiedzialny za uczulenie i przywróceniu właściwej odpowiedzi osobom reagującym prawidłowo, a zatem niewykazujących reakcji na alergen. Uzyskanie tolerancji wyraża się złagodzeniem lub ustąpieniem objawów klinicznych podczas naturalnej ekspozycji i podczas prowokacji alergenem. Stan tolerancji uzyskuje się za pomocą wielokrotnych iniekcji, początkowo małych, stopniowo rosnących, a następnie dużych podtrzymujących dawek alergenu aplikowanego podskórnym lub podjęzykowo.

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

3.2.2. Niealergiczny nieżyt nosa

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Źródło: Szczekliki 2014, Chapel 2009

Epidemiologia

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

Źródło: Buczyłko 2009, Chapel 2009

Klasyfikacja

W niealergicznym nieżycie nosa można wyróżnić:

a) Zespoły o nieznannej etiologii:

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

b) Zespoły o znanej etiologii:

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

c) Nieżyt nosa w przebiegu zmian strukturalnych nosa.

Źródło: Dudzisz-Śledź 2004

Etiologia i patogeneza

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

Źródło: Buczyłko 2009

Obraz kliniczny

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

Źródło: Buczyłko 2009

Przebieg naturalny i rokowanie

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

Źródło: Buczyłko 2009

Diagnostyka

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

Źródło: Szczeklik 2014

Leczenie i cele leczenia

Metodę leczenia NNN stanowi donosowe podawanie leków przeciwhistaminowych, które pozwalają na szybkie ustąpienie dolegliwości, w tym obrzęku. Od pewnego czasu postuluje się łączenie podawania azelastyny z glikokortykosteroidami donosowymi. Doniesienia na temat roli innych preparatów są znikome, więcej uwagi poświęcono jedynie lekom obkurczającym, które mogą powodować *rhinitis medicamentosa* (jednostka

chorobowa związana z nadużywaniem leków obkurczających bezpośrednio na śluzówkę nosa) przy użyciu ponad 10 - 30 dni.

Źródło: Buczyłko 2009

3.2.3. Polipy nosa

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Źródło: Fala 2011

Epidemiologia

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

Źródło: Fala 2011; Stjärne 2007

Klasyfikacja

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

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

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

Źródło: Fala 2011

Etiologia i patogeneza

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

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

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

Źródło: Fala 2011

Obraz kliniczny

Obecność polipów nosa wiąże się z występowaniem charakterystycznych objawów obejmujących: blokadę nosa, obecność wydzieliny nosowej, obecność zaburzeń powonienia, świąd nosa, kichanie, katar zanosowy (spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła), ból i uczucie rozpierania w rzucie zatok przynosowych, bóle głowy lub twarzoczaszki o innym umiejscowieniu, zaburzenia smaku, odchrząkiwanie, chrapanie/obturacyjny bezdech senny. Ponadto może występować uczucie blokady, pełności ucha z niedosłuchem i szumami

usznymi, nawroty po zaprzestaniu leczenia. Polipom mogą towarzyszyć dolegliwości ze strony dolnych dróg oddechowych np.: kaszel i objawy nietolerancji NLPZ.

Źródło: Fala 2011

Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

Diagnostyka

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

Źródło: Fala 2011

Leczenie

Leczeniem z wyboru jest leczenie farmakologiczne.

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

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

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

Źródło: Fala 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

Dwóch z ekspertów powołało się na dane epidemiologiczne pochodzące z polskiego badania ECAP. Zdaniem jednego z nich, alergiczny nieżyt nosa dotyczy 24% dzieci w wieku 6 - 7 lat, 30% dzieci w wieku 13 - 14 lat

oraz 30% dorosłych. W opinii drugiego eksperta ANN dotyczy 25% populacji polskiej (bez podziału na grupy wiekowe), w tym postać sezonowa 15,2% i przewlekła 13,8%.

Natomiast prof. Bernard Panaszka przedstawił ogólne dane epidemiologiczne bez określenia grup wiekowych populacji. W opinii eksperta alergiczny nieżyt nosa jest rozpoznawany u 25% dzieci, a wśród dorosłych u 21% osób.

Analizując powyższe dane zwrócono uwagę, że eksperci nie przedstawili informacji dot. częstości występowania polipów nosa oraz danych dla populacji dzieci poniżej 6 roku życia, a także nie doprecyzowali zakresu wieku osób dorosłych.

Źródło, na które powołują się eksperci, jest tożsame z tym, które zostało wykorzystane w oszacowaniach wnioskodawcy (badanie ECAP przedstawione w publikacjach Samoliński 2009 i Samoliński 2014).

Z uwagi na to, że przedstawione dane są niekompletne, tj. pominięto chorych z polipami nosa oraz z niealergicznym nieżytem nosa, nie jest możliwe oszacowanie pełnej populacji docelowej.

Pismem z dnia 22 grudnia 2015 roku, zwrócono się z prośbą do NFZ o udostępnienie danych w zakresie pacjentów stosujących produkty lecznicze mometason (mometasonum), budesonid (budesonidum), flutikazon (fluticasonum), z rozpoznaniem J30 i J33 (alergiczny nieżyt nosa i polipy nosa) według ICD-10 z wyszczególnieniem podkodów w obrębie tych rozpoznań oraz kodu J31.0 (nieżyt nosa).

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano danych w przedmiotowej sprawie.

Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej

Analizując dane przedstawione przez wnioskodawcę jak i ekspertów klinicznych można zauważyć, że odsetek pacjentów z nieżytem nosa ogółem, jak i z alergicznym nieżytem nosa w poszczególnych grupach wiekowych są względem siebie podobne. Można zatem przypuszczać, że częstość występowania zapalenia błony śluzowej u dzieci poniżej 6 roku życia (populacja wnioskowana od 3 roku życia w nieżycie nosa) będzie podobna do częstości występowania choroby u dzieci w wieku 6 – 7 lat, prawdopodobnie podobna zależność będzie także występować w grupie chorych > 44 r. ż.

Z danych literaturowych wynika, że nieżyt nosa częściej występuje u osób z astmą. Z polskich oszacowań dotyczących częstości występowania astmy oskrzelowej u dzieci i u dorosłych wynika, że choroba ta częściej dotyka dzieci niż osoby dorosłe, odpowiednio 8,6% (95% CI 7.7 – 9.6) vs 5,4% (95% CI 5.0 – 5.8), w związku z tym ryzyko występowania chorób alergicznych w populacji osób > 44 roku życia, nie powinno rosnąć w stosunku do grupy 22 – 44 lat.

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

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

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nieżytów nosa i polipów nosa w dniu 22.12.2015 r.

Nieżyt nosa

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

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

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

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

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

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

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

W rekomendacjach ogólnoswiatowych donosowy mometazon jest wymieniany jako terapia dostępna dla dzieci ≥ 2 lat. Natomiast brytyjskie rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe dopuszczone do obrotu na terenie Wielkiej Brytanii w zależności od wieku, w jakim może zostać rozpoczęte ich stosowanie (> 4 r.ż. propionian flutykazonu; > 5 r.ż. flunizolid, izonikotynian dekometazonu z chlorowodorkiem tramazoliną; > 6 r.ż. furoinian mometazonu, acetonid triamcynolonu, dipropronian beklometazonu; > 12 r.ż. budezonid, betametazon).

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

Polipy nosa

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

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

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

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

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

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

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

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

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

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

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

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

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

Eksperci wskazali, że mometazon może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla obecnie stosowanych i refundowanych glikokortykosteroidów (aktualna praktyka kliniczna). Eksperci stwierdzili, że po wprowadzeniu do refundacji, lek Nasometin nie zastąpi w istotny sposób leków obecnie stosowanych z grupy glikokortykosteroidów (podobny profil bezpieczeństwa i skuteczności).

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. Dr hab. Karina Jahnz – Różyk Konsultant krajowy w dziedzinie alergologii	<i>Leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy donosowe, alergenowo-swoista immunoterapia, prewencja środowiskowa, kromony, leki przeciwleukotrienowe, sporadycznie –leki obkurczające śluzówkę (na bazie pseudoefedyny.)</i>	<i>Obowiązują zasady medycyny spersonalizowanej, leczenie jest stosowane indywidualnie dla pacjenta. Glikokortykosteroidy donosowe są ważnym elementem terapii.</i>	<i>Leki przeciwhistaminowe.</i>	<i>Glikokortykosteroidy donosowe i alergenowo-swoista.</i>	<i>Powołanie się na publikacje dot. diagnostyki i leczenia we wnioskowanych wskazaniach^{^^}. Przede wszystkim zaleca się podawanie: donosowe glikokortykosteroidy (beklometazon, budezonid, flunisolid, flutikazon, mometazon, t ksokortol), leki przeciwhistaminowe, leukotrieny.</i>
Prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek Konsultant wojewódzki w dziedzinie alergologii	<i>Glikokortykosteroidy[^]:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dipropionian beklometazonu (Beclonasal Aqua) > 6 r.ż</i> • <i>Budezonid (Rhinocort, Buderhin, Tafen Nasal) > 6 r. ż.</i> • <i>Propionian flutykazonu (Flixonase, Fanipos) > 4 r.ż.</i> • <i>Furoinian flutykazonu (Avamys) > 6 r.ż.</i> • <i>Furoinian mometazonum (Nasonex</i> 	<i>Wnioskowana technologia medyczna nie zastępuje żadnej z dotychczas stosowanych technologii, pozwala natomiast na indywidualizację leczenia</i>	<i>Pronosal</i>	<i>Nie można zrobić takiej stratyfikacji, wszystkie technologie są skuteczne, problem najbardziej skutecznej to: indywidualna akceptacja i ocena leku przez pacjenta</i>	<i>Nasometin cechuje największe powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, najmniejsza biodostępność (wysoka lipofilność). Pod względem lipofilności leki te można uszeregować malejąco: mometazon, cyklezonid, flutikazon, beklometazon, budezonid, triamcynolon, flunizolid</i>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	> 3 r.ż. Nasometin > 6r.ż.)*				
<p>Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej</p>	<p><i>Na rynku dostępne są inne sterydy, działające miejscowo (Fluticason, Budesonid). Natomiast w zależności od rodzaju sterydu, leki różnią się nieznacznie między sobą. Różnie też są tolerowane przez pacjentów, zatem przy nietolerancji jednego, można zastosować inny preparat.</i></p>	<p><i>Wydaje mi się, że Nasometin będzie raczej uzupełnieniem w leczeniu objawowym alergicznego nieżyty nosa. Może przyczynić się do ograniczenia starszych preparatów, które cechują się większą biodostępnością i przy dłuższym stosowaniu mogą dawać powikłania systemowe (np. jatrogenny zespół Cushinga)</i></p>	<p><i>Jako immunolog, nie specjalizuje się w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (ANN). Nie mam wiedzy, który preparat stosowany w leczeniu ANN jest najczęściej stosowany i najtańszy.</i></p>	<p><i>Wszystkie preparaty sterydowe, stosowane prawidłowo, miejscowo na śluzówkę nosa, wydają się bezpieczne i skuteczne. Aczkolwiek największy profil bezpieczeństwa wydaje się mieć Nasometin ze względu na małą biodostępność i minimalne ryzyko powikłań systemowych.</i></p>	<p><i>Sterydoterapia donosowa jest jedynie leczeniem objawowym. Ma też swoje ograniczenia, wynikające z działań ubocznych oraz przeciwwskazań do stosowania. W mojej opinii lepszym sposobem jest próba leczenia przyczynowego poprzez odczulanie. Niestety, nie zawsze jednak ta terapia jest możliwa do zastosowania.</i></p>

* Zgodnie z ChPL lek Nasometin może być stosowany u osób > 3 r.ż. ^ dostępne w ramach refundacji jak i na rynku prywatnym ^ Papadopoulos 2015

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz.86), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nieżyty nosa i/lub polipów błony śluzowej nosa są kortykosteroidy podawane donosowo.

Wskazania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną budesonid (Tafen Nasal) w pełni pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem jedynie z tą różnicą, że lek ten może być stosowany wśród pacjentów od 6. roku życia. ChPL leków zawierających flutykazon (Fanipos i Flixonase) wśród wskazań zarejestrowanych wymieniają: zapobieganie i leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, natomiast trzeci produkt leczniczy Flixonase Nasule jest wskazany do leczenia polipów nosa i związanej z nimi obturacji przewodów nosowych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. ChPL Flixonase i Fanipos nie mają dolnego ograniczenia wieku, w którym mogą być stosowane. Jest w nich zawarta jedynie informacja, że nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę zostały zaktualizowane o dane z najbardziej aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia – z dnia 23 grudnia 2015 r.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu wnioskowanym lub zbliżonym do wnioskowanego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Budesonidum							
Tafen Nasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową,	200 dawek	5909990849611	9,94	10,44	17,50	50%	8,75
Fluticasonum							
Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 szt. (1 but.po 120 daw.)	5909990570720	17,50	18,38	22,30	50%	12,38
Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 op.a 120 daw. (10 ml)	5909990933839	17,54	18,42	22,30	50%	12,42
Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg	28 poj. (4 sasz.po 7 poj.)	5909990933822	32,40	34,02	41,62	50%	20,81

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

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

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

Tabela 9. Substancje czynne refundowane we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa*

Substancja czynna	UCZ [zł] (zakres dla 1 mg)	CHB [zł] (zakres dla 1 mg)	WLF [zł] (zakres dla 1 mg)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla 1 mg)
Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym					
Cetirizinum	0,03 - 0,12	0,034 - 0,125	0,048 – 0,089	30%	0,014 – 0,089
Desloratadinum	0,067 - 0,244	0,073 - 0,2564	0,090 - 0,179		0,027 - 0,179
Levocetirizini dihydrochloridum	0,072 - 0,234	0,075 - 0,246	0,093 - 0,179		0,028 - 0,183
Loratadinum	0,041 - 0,078	0,043 - 0,082	0,050 - 0,089		0,016 - 0,044

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

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

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

Na podstawie danych zamieszczonych na stronie internetowej Medycyny Praktycznej dotyczących indeksu leków dokonano przeglądu informacji na temat leków zawierających substancję czynną mometazon nieobjętych refundacją. Z danych tych wynika, iż obecnie leki zawierające substancję czynną mometazon wytwarza 7 producentów. Wśród nich firma Sandoz, która oferuje leki w dwóch opakowaniach, zawierających 60 i 140 dawek. Wnioskowany produkt leczniczy, zawierający 140 dawek (18 g) jest obecnie najdroższym lekiem spośród leków dostępnych w takiej samej wielkości opakowania. Ze względu na brak możliwości weryfikacji danych zaczerpniętych z portalu Medycyna Praktyczna, informacje przedstawione w tabeli mogą mieć jedynie charakter poglądowy.

Tabela 10 Leki zawierające substancję czynną mometazon dostępne na rynku

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

Źródło: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=4146> (dostęp: 13.12.2015 r.)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 sierpnia 2015 roku, aktualnym na dzień złożenia wniosku, budezonid oraz flutykazon stanowiły jedyne refundowane glikokortykosteroidy podawane donosowo.

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

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Wskazanie	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Alergiczny/ niealergiczny nieżyt nosa	Glikokortykosteroidy podawane donosowo: <ul style="list-style-type: none"> Budezonid* Flutykazon 	<ul style="list-style-type: none"> Grupa terapeutyczna tożsama z wnioskowaną, tj. glikokortykosteroidy podawane donosowo. Glikokortykosteroidy donosowe stanowią grupę leków o bardzo dużym potencjale terapeutycznym, zajmująca niekwestionowane pierwsze miejsce w terapii przeciwzapalnej chorób układu oddechowego. Żadna inna grupa leków nie dorównuje im skutecznością, a siła zaleceń zgodnie z wytycznymi dla tej grupy leków jest najwyższa (EPOS 2012, ARIA 2008). Wartość udziałów w rynku poszczególnych GKS w Polsce (dominują preparaty zawierające flutykazon, niewie ki udział w rynku leków zawierających budezonid). Finansowane w Polsce we wnioskowanych wskazaniach. 	Komparator zgodny z rekomendacjami klinicznymi.
Polipy nosa			

*uznany jako komparator dodatkowy. Przedstawienie wyników dla budezonidu uzależniono od dostępności badań typu *head to head*.

Komentarz analityka Agencji.

W analizie klinicznej jako komparatory wnioskodawca wskazał kortykosteroidy podawane donosowo, powołując się na treść dostępnych rekomendacji klinicznych, aktualną praktykę leczenia nieżytów oraz polipów nosa w Polsce, wartość udziałów w rynku poszczególnych GKS w Polsce oraz status finansowania poszczególnych produktów leczniczych wskazanych w leczeniu nieżyty i polipów nosa.

Zgodnie z najbardziej aktualnym obwieszczeniem MZ (z dn. 23 grudnia 2015 r.) finansowane ze środków publicznych w leczeniu zapalenia błony śluzowej nosa (w tym alergicznego) i/lub polipów nosa są następujące produkty lecznicze zawierające:

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

Wybrane technologie alternatywne odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, co potwierdzają otrzymane na prośbę Agencji opinie ekspertów.

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Zgodnie z przeglądem rekomendacji klinicznych glikokortykosteroidy podawane donosowo stanowią preferowaną opcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym, że wskazane komparatory spełniają powyższe wymogi, wybór technologii alternatywnej Agencja uważa za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy jest ocena efektywności klinicznej mometazonu w formie sprayu do nosa w porównaniu z:

- flutykazonem oraz budezonidem, stosowanymi w formie sprayu do nosa w leczeniu dzieci oraz dorosłych ze zdiagnozowanym sezonowym alergicznym lub całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w tym alergicznym całorocznym);
- flutykazonem w formie aerozolu/kropli do nosa oraz z budezonidem w formie sprayu do nosa w leczeniu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanymi polipami nosa.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci > 3 lat oraz dorośli ze zdiagnozowanym sezonowym alergicznym lub całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w tym alergicznym całorocznym) – leczenie.	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia.	Zgodnie z ChPL technologii wnioskowanej.
	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanymi polipami nosa (interwencje stosowane w ramach leczenia, a nie jako profilaktyka po zabiegu chirurgicznego usunięcia polipów nosa).		
Interwencja	Furoinian mometazonu w formie sprayu do nosa w dawce całkowitej wynoszącej 200 µg/d (dawka zalecana).	Inne dawkowanie niż wskazane w kryteriach włączenia oraz inny sposób podania niż wskazany w kryteriach włączenia.	Bez uwag.
Komparatory	Nieżył nosa <u>Komparator główny</u> : Propionian flutykazonu w formie sprayu do nosa w dawce całkowitej wynoszącej 200 µg/d (dawka zalecana). <u>Komparator dodatkowy*</u> : budezonid w dawce początkowej/podtrzymującej wynoszącej 200/400 µg/d (dawka zalecana).	Inne dawkowanie niż wskazane w kryteriach włączenia oraz inny sposób podania niż wskazany w kryteriach włączenia.	Bez uwag.
	Polipy nosa <u>Komparator główny</u> : Propionian flutykazonu w formie sprayu (w dawce początkowej/podtrzymującej wynoszącej 400/200 µg/dobę ¹ (dawka zalecana) lub w formie kropli do nosa lub 400 lub 800 µg/d (w dawce początkowej/podtrzymującej wynoszącej 400/200 µg/dobę) <u>Komparator dodatkowy*</u> : budezonid w dawce początkowej/podtrzymującej wynoszącej 200/400 µg/d (dawka zalecana)		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Nieżyt nosa <u>Skuteczność:</u> Zmiana nasilenia objawów nosowych; Zmiana nasilenia objawów ocznych; Zużycie leków stosowanych doraźnie; Jakość życia pacjentów <u>Bezpieczeństwo</u>	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia.	Bez uwag.
	Polipy nosa <u>Skuteczność:</u> Zmiana nasilenia objawów nosowych; Zmiana nasilenia objawów ocznych; Redukcja wielkości polipa; Przepływ powietrza w obrębie nosa (PNIF); Jakość życia pacjentów. <u>Bezpieczeństwo</u>		
Typ badań	Randomizowane próby kliniczne typu <i>head to head</i> bezpośrednio porównujące interwencję ocenianą i komparatory*	Badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opisy przypadków.	Bez uwag.
Inne	Czas trwania leczenia: nieżyt nosa - przynajmniej 2 tygodnie; polipy nosa - przynajmniej 4 tygodnie. Prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.	<ul style="list-style-type: none"> • Badania krótsze niż wskazany minimalny okres trwania leczenia. • Badania w języku innym niż wskazany w kryteriach włączenia. 	Bez uwag.

* przedstawienie wyników dla budezonidu uzależniono od dostępności badań typu *head to head* spełniających kryteria włączenia do przeglądu zarówno w kontekście interwencji ocenianej, jak również komparatora (dawka, sposób podania etc.);

** wnioskodawca przyjął czas leczenia we wnioskowanych wskazaniach na podstawie rekomendacji klinicznych

Komentarz Agencji

Wnioskodawca uwzględnił budezonid jako komparator dodatkowy z uwagi na niewielki udział w rynku refundowanych GKS stosowanych w Polsce. Zgodnie z założeniem wnioskodawcy przeprowadzenie analizy porównawczej z interwencją ocenianą uzależniono od dostępności badań bezpośrednio porównujących MOM z BUD. Wnioskodawca już na etapie planowania schematu PICO założył, że w przypadku braku badań typu *head to head* dla porównania mometazon vs budezonid, porównanie pośrednie nie zostanie wykonane (ograniczenie na etapie planowania strategii wyszukiwania). W związku z tym nie podjęto prób odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. badań odrębnych dla interwencji i komparatora.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library. Ponadto przeszukano rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov w celu zidentyfikowania badań będących w toku. Nie pominięto żadnej istotnej bazy danych (wykorzystane źródła danych były zgodne z Wytocznymi Agencji). Wnioskodawca wskazał, iż wyszukiwanie dla analizowanej interwencji prowadzono w okresie do 25.08.2015 r.

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

We wskazaniu nieżyt nosa kryteria wyszukiwania były zgodnie z wytycznymi HTA, ponieważ uwzględniały elementy zawarte w schemacie PICO.

Dla wskazania polipy nosa wnioskodawca dodatkowo zaprojektował strategię na potrzeby porównania pośredniego, nie zawężając wyszukiwania w zakresie komparatorów (uwzględniono słowa kluczowe dot. problemu zdrowotnego, interwencji). Strategia ta jest szersza od zaproponowanego schematu PICO.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących leku. Przeszukania zostały

przeprowadzone dnia 7.12.2015 r. Analitycy Agencji nie odnaleźli badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zgodnie z przedstawionym schematem PICOS.

Wnioskodawca wskazał, że w celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych, w tym dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego, spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu dokonania dodatkowej, poszerzonej analizy bezpieczeństwa we wniosku wykorzystano dane z ChPL, baz EMA, URPL, FDA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych wnioskodawcy dotyczących porównania MOM vs FLU.

a) populacja pacjentów z nieżytem nosa:

- sezonowym alergicznym - do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 publikację dostępne w formie abstraktu (Filipovic 2007),
- całorocznym alergicznym - do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania kliniczne z randomizacją (dorośli > 12 r.ż.: Mandl 1997, Gupta 2004, NCT00783224; dzieci 6 – 12 r. ż.: Mak 2013),
- całorocznym niealergicznym – nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących MOM vs FLU.

b) populacja pacjentów z polipami nosa –

- nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną MOM vs FLU we wnioskowanej populacji zarówno w formie sprayu, jak i kropeł do nosa. Zidentyfikowano natomiast 10 badań typu RCT, które rozpatrywano pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Ostatecznie do porównania włączono 7 badań (w tym 2 badania wspólne dla FLU w postaci sprayu i kropeł): dla MOM 3 badania (Small 2005, Stjärne 2006a, Stjärne 2006b), FLU w sprayu 4 badania (Jankowski 2009, Lund 1998, Penttilä 2000, Keith 2000) i FLU w kroplach 2 badania (Penttilä 2000, Keith 2000). Ze względu na zbyt dużą rozbieżności w zakresie ocenianych punktów końcowych pozostałe badania nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę.

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych wnioskodawcy dotyczących porównania MOM vs BUD.

Wnioskodawca w wyniku systematycznego przeszukiwania badań klinicznych nie zidentyfikował badań typu *head to head* porównujących efektywność kliniczną MOM vs BUD spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla żadnej z wnioskowanych populacji. Wnioskodawca zidentyfikował 4 badania RCT porównujące BUD z MOM, jednak z uwagi na nieadekwatną dawkę leku budesonidu stosowaną w badaniach względem dawki określonej w ChPL dla Tafel Nasal, 3 badania ostatecznie nie zostały uwzględnione w AKL.

Jedynie w próbie klinicznej Agertoft 1999 zastosowano dawkę BUD wynoszącą 400 µg na dobę, jednakże ze względu na brak oceny skuteczności w tym badaniu (kryterium włączenia do przeglądu głównego) wnioskodawca włączył wspomniane badanie jedynie do analizy dodatkowej. W opinii Agencji, badanie Agertoft 1999 spełnia kryteria włączenia określone przez wnioskodawcę poprzez przeprowadzoną i opisaną ocenę bezpieczeństwa stosowania MOM i BUD. Ostatecznie badanie zostało uwzględnione w analizie głównej niniejszego opracowania z ograniczeniem do przedstawienia tylko wyników dla porównania MOM 100 µg vs BUD.

W związku z tym, iż analiza skuteczności MOM względem placebo nie jest przedmiotem wniosku, badania: Baena – Cagnani 2010, Baena – Cagnani 2010 i Lundblad 2001 włączone przez wnioskodawcę do analizy dodatkowej nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej AWA.

Wnioskodawca w AKL przedstawił także wyniki badania Meltzer 2005 dotyczącego ogólnych preferencji pacjentów względem zastosowanego leczenia (MOM vs FLU), które nie zostały opisane w tym opracowaniu.

Szczegółowa charakterystyka i wyniki badania znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 10.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych do AKL wnioskodawcy. W przypadku wskazania polipy nosa przedstawiono tylko te badania, które ostatecznie wykorzystano w porównaniu pośrednim.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – MOM vs FLU oraz MOM vs BUD

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MOM vs FLU			
Wskazanie: Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa			
Filipovic 2007 (abstrakt) <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- badanie randomizowane, - hipoteza <i>equivalence</i> , - brak informacji o liczbie ośrodków biorących udział w badaniu, - brak informacji o populacji <i>ITT</i> czy <i>PP</i> , - dwuramiennie, - randomizowane (brak informacji o typie randomizacji), - pojedynczo zaślepienie, - Jadad 1/5, - okres leczenia – 3 tygodnie, - interwencja (spray do nosa): <u>Grupa 1:</u> Mometazon (MOM) 200 mcg <u>Grupa 2:</u> Flutykazon (FLU) 200 mcg	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak danych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa 1: 98 Grupa 2: 76 Odsetki chorych utraconych z badania ogółem: Grupa MOM: brak danych. Grupa FLU: brak danych. Brak informacji o wieku pacjentów.	Brak informacji o pierwszo- i drugorzędowych punktach końcowych. <u>Oceniane punkty końcowe:</u> Zmiana nasilenia objawów nosowych ocenianych za pomocą wskaźnika TNSS oraz objawów ogólnych w skali TSS. <u>Bezpieczeństwo.</u>
Wskazanie: Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa – populacja osób dorosłych			
Mandi 1997 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- badanie randomizowane (generowana komputerowo), - hipoteza <i>equivalence</i> , - wieloośrodkowe (25 ośrodków): Kanada, Włochy, Ameryka i Europa, - podwójnie pozorowana próba (<i>double dummy</i>)*, - Jadad 5/5, - brak informacji czy analiza była przeprowadzona jako <i>ITT</i> czy <i>PP</i> - okres leczenia – 12 tygodni (okres obserwacji 13 tygodni), - interwencja (spray do nosa): <u>Grupa 1:</u> Mometazon (MOM) 200 mcg rano i placebo 200 mcg rano <u>Grupa 2:</u> Flutykazon (FLU) 200 mcg rano i placebo 200 mcg rano Leczenie doraźne: Tabletki loratadyny (10 mg) stosowane były raz dziennie w sytuacjach, gdy konieczne było złagodzenie kataru i towarzyszących mu objawów	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ≥ 12 r.ż.; - co najmniej 2-letnia historia PAR i objawy aktywnej choroby na etapie screeningu oraz wizyty wyjściowej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wykluczono pacjentów, których historia choroby wskazywała na możliwość wystąpienia istotnych klinicznie zaostrzeń objawów na skutek działania sezonowych alergenów; - kobiety, które były w wieku rozrodczym i nie stosowały medycznie akceptowanych form antykoncepcji przez co najmniej trzy miesiące przed okresem screeningu; - kobiety w ciąży, karmiące piersią lub niedojrzałe płciowo (przed pierwszą miesiączką); - pacjenci wymagający terapii kortykosteroidami (wziewnymi i systemowymi); - infekcje górnych dróg oddechowych i zatok wymagające antybiotykoterapii w ciągu 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania; - pacjenci chorujący w przeszłości na zaćmę podtorebkową tylną; - pacjenci z jakimkolwiek innymi schorzeniami mogącymi zakłócać badanie lub wymagającymi leczenia mogącego zakłócać badanie.	<u>Skuteczność:</u> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> Zmiana względem wartości wyjściowej łącznej oceny objawów nosowych w okresie 15 dni leczenia [^] ; <u>Drugorzędowy punkt końcowy</u> - Ocena objawów nosowych dokonywana przez pacjentów; - Ocena objawów nosowych dokonywana przez lekarzy; - Średnia liczba dni wolnych od objawów; - Oceniani przez lekarzy ogólny stan pacjenta; - Stosowanie leczenia dodatkowego (loratadyny). <u>Bezpieczeństwo:</u> - Zgony; - Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności terapii);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Liczba pacjentów poddanych leczeniu – 550 pacjentów (w badaniu analizowano 548 pacjentów-liczba ta obejmowała osoby, które zostały poddane randomizacji i przyjęły co najmniej jedną dawkę leku). Grupa MOM: 182^ Grupa FLU: 184^ <u>Wiek, średnia w latach (SD):</u> Grupa MOM: 34 (bd) Grupa FLU: 32 (bd) <u>Wiek, zakres w latach:</u> Grupa MOM: 12-74 Grupa FLU: 12-77 <u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u> Grupa MOM: 166/181 (91%) Grupa FLU: 162/183 (88%)</p>	<p>- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - Parametry laboratoryjne i życiowe.</p>
<p>Gupta 2004 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>- badanie jednoośrodkowe, - badanie randomizowane (randomizacja blokowa generowana komputerowo), - hipoteza <i>equivalence</i>, - Jadad 3/5, - brak danych o zaślepieniu, - okres leczenia/obserwacji: 8 tygodni, - interwencja (spray do nosa): <u>Grupa 1:</u> Mometazon (MOM) 200 mcg rano <u>Grupa 2:</u> Flutykazon (FLU) 200 mcg rano Leczenie doraźne: Tabletki loratadyny (10 mg) stosowane były w sytuacjach, gdy konieczne było złagodzenie objawów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Pacjenci z PAR w wieku 15 – 45 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Pacjenci stosujący terapię kortykosteroidami (wziewnymi i donosowymi) w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania; - Pacjenci z innymi chorobami/schorzeniami nosowymi i otrzymujący wysokie dawki wziewnych steroidów stosowanych w przypadku astmy ($\geq 1000 \mu\text{g/dziennie}$ budesonidu/beklametazonu lub $\geq 500 \mu\text{g/dziennie}$ flutykazonu); - Pacjenci z innymi chorobami układowymi; - Pacjentki w ciąży/karmiące piersią; - Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznej antykoncepcji. <u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> 75 (w badaniu analizowano 72 pacjentów - liczba ta obejmowała osoby, które zostały poddane randomizacji i ukończyły badanie) Grupa MOM: 36 Grupa FLU: 36 <u>Wiek, średnia w latach (SD):</u> Grupa MOM: 23,87 (4,72) Grupa FLU: 24,18 (4,64) <u>Wiek, zakres w latach:</u> bd <u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u> Grupa MOM: brak danych Grupa FLU: brak danych</p>	<p>Brak informacji o I i II rzędowych punktach końcowych <u>Skuteczność:</u> - Ocena indywidualnych objawów nosowych (niedrożność nosa, katar, kichanie); - Łączna ocena objawów nosowych; - Ocena skuteczności leczenia dokonywana przez pacjentów; - Stosowanie leczenia dodatkowego (leki przeciwhistaminowe). <u>Bezpieczeństwo:</u> - Zdarzenia niepożądane (AEs).</p>
<p>NCT00783224 (Study P04512) <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>- hipoteza <i>equivalence</i>, - Jadad 2/5, - brak informacji o liczbie ośrodków biorących udział w badaniu, - populacja ITT, - badanie randomizowane (brak opisu), - pojedynczo zaślepienia, podwójnie pozorowana próba*, - okres leczenia/obserwacji: 2 tygodnie, - interwencja (spray do nosa): <u>Grupa 1:</u> Mometazon (MOM) 200 mcg – raz dziennie <u>Grupa 2:</u> Flutykazon (FLU) 200 mcg – dwa razy dziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Pacjenci z PAR ocenionym jako umiarkowane; - Pacjenci z pozytywnymi wynikami testów alergicznych; - Pacjenci ambulatoryjni ≥ 16 r.ż. obu płci; - Pacjenci, którzy podpisali zgodę na udział w badaniu (w przypadku pacjentów w wieku < 20 lat zgodę podpisywali ich prawni przedstawiciele); - Pacjenci będący w stanie uzupełniać codziennie dziennik dotyczący oceny objawów nosowych. <u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Skuteczność:</u> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - Ocena objawów nosowych (atak kichania, wodnista wydzielina z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, świąd nosa (w momencie rozpoczęcia badania i po 2 tygodniach leczenia) <u>Bezpieczeństwo:</u> - Ciężkie zdarzenia niepożądane</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Grupa placebo: 2 rozpylenia na każdy otwór nosowy dla MOM PL raz dziennie i 2 rozpylenia na każdy otwór nosowy dla FLU PL dwa razy dziennie. Leczenie doraźne: bd</p>	<p>- Pacjenci z powłkami po chorobach grzybiczych lub zakażeniach dolnych dróg oddechowych oraz z powikłaniami po innych infekcjach: np. ostrym zapaleniu górnych dróg oddechowych, ostrym zapaleniu migdałków, wymagających leczenia w momencie włączenia pacjentów do badania; - Pacjenci z powłkami po infekcji lub ogólnoustrojowej grzybicy, dla których nie ma dostępnych żadnych skutecznych antybiotyków; - Pacjenci z nawracającymi krwawieniami z nosa; - Pacjenci z chorobą wrzodową przegrody nosowej; - Pacjenci po operacji nosa lub z urazem nosa; - Pacjenci z nadwrażliwością na sterydy lub jakiegokolwiek składni interwencji stosowanych w badaniu; - Kobiety w ciąży, karmiące piersią oraz kobiety będące prawdopodobnie w ciąży; - Pacjentki, które chcą zająć w ciążę w trakcie trwania badania lub pacjenci, którzy chcą aby ich partnerki zaszły w ciążę w okresie trwania badania. <u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> Grupa MOM: 143 Grupa FLU: 142 <u>Wiek, średnia w latach (SD): bd</u> <u>Wiek, zakres w latach: bd</u> Podano informacje odnośnie liczby osób dla poszczególnych zakresów wieku: dla MOM: < 20 lat – 7 osób; 20–29 lat – 59 osób; 30–39 lat – 54 osoby; 40–59 lat – 19 osób; ≥ 60 lat – 4 osoby; dla FLU: < 20 lat – 11 osób; 20–29 lat – 76 osób; 30–39 lat – 33 osoby; 40–59 lat – 21 osób; ≥ 60 lat – 1 osoba <u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u> Grupa MOM: 1/143 (7%) Grupa FLU: 2/142 (14%)</p>	<p>(SAEs); - Zdarzenia niepożądane ogółem.</p>
Wskazanie: Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa – populacja dzieci			
<p>Mak 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>- hipoteza: <i>brak danych</i>, - Jadad 3/5, - badanie jednoosrodkowe, - badanie randomizowane (przydział pacjentów do grup na podstawie losowego wyboru zapieczętowanych kopert), - brak danych o zaślepieniu, - okres leczenia/obserwacji: 4 tygodnie, - interwencja (spray do nosa): <u>Grupa 1:</u> Mometazon (MOM) 100 mcg rano <u>Grupa 2:</u> Flutykazon (FLU) 100 mcg rano</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Umiarkowany lub ciężki całoroczny nieżyt nosa (zdefiniowany w klasyfikacji ARIA** jako PAR, który występuje przez cały rok) przez co najmniej 1 rok; - Pozytywna reakcja na przeciwciała IgE (immunoglobuliny klasy E) specyficzne wobec roztoczy; - Alergia na roztocza kurzu domowego potwierdzona podczas alergicznych testów skórnych <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Pozytywna reakcja na inne alergeny; - Deformacje ucha, nosa lub gardła, lub wystąpienie infekcji w ciągu 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania; - Przyjmowanie leków, które mogą wpływać na objawy alergii (np. doustne leki przeciwhistaminowe, leki zmniejszające przekrwienie, sterydy lub antagoniści leukotrienu) w ciągu 2 tygodni przed</p>	<p>Brak informacji o I i II rzędowych punktach końcowych <u>Skuteczność:</u> - Całkowita ocena nasilenia objawów nieżyty nosa (całkowita ocena objawów, ang. <i>total symptom score</i>; TSS); - Ocena jakości życia w oparciu o specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia (ang. <i>Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>); <u>Bezpieczeństwo:</u> - nie oceniano.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>rozpoczęciem badania lub w czasie badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infekcje dolnych lub górnych dróg oddechowych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; - Pacjenci, którzy stosowali donosowo kortykosteroidy w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; - polipy nosa. <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu: 94</u></p> <p>Grupa MOM: 47 Grupa FLU: 47</p> <p><u>Wiek, średnia w latach (SD):</u> Grupa MOM: 9,96 (2,18) Grupa FLU: 9,14 (2,41)</p> <p><u>Wiek, zakres w latach: bd</u></p> <p>Odsetki chorych, utraconych z badania ogółem w próbach klinicznych: Grupa MOM: 7 (17,5) Grupa FLU: 4 (9,3)</p> <p>Przyczyna utraty: niekompletne dane dotyczące całkowitej oceny objawów nieżyty nosa (TSS) podczas okresu leczenia (w trakcie badania z powodu niekompletnych danych dotyczących oceny TSS podczas okresu leczenia, wykluczono z niego 7 pacjentów z grupy MOM i 4 pacjentów z grupy FLU).</p>	
Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim			
Wskazanie:			
Polipy nosa – populacja osób dorosłych			
<p>Jankowski 2009 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie randomizowane - podwójnie zaślepione - wieloośrodkowe - hipoteza <i>superiority</i> - Jadad: 3/5 - okres leczenia/obserwacji: 8 miesięcy (okres obserwacji poddany analizie: 2 miesiące) - interwencje: <ul style="list-style-type: none"> o flutykazon 200 µg BID o flutykazon 200 µg BID przez miesiąc, 200 OD przez 7 miesięcy o placebo przez 2 miesiące, flutykazon 200 µg BID przez 6 miesięcy <p>Stosowano flutykazon w postaci sprayu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 r.ż. - Diagnoza obustronnych polipów (co najmniej dwa z następujących objawów: niedrożność nosa, wodnisty wyciek z nosa, hipoglikemia lub brak zmysłu węchu) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przyjmowanie systemowych kortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, donosowych leków antycholinergicznym lub donosowych leków zawierających siarkę podczas 4 tygodni przed włączeniem oraz leków przeciwhistaminowych lub sterydów donosowych na 15 dni przed włączeniem. - Pacjenci z przebytą operacją zatok lub nosa. - Poważne nieprawidłowości przegrody międzykomorowej nosa. - Ciężkie krwawienia z nosa. - Ciężka lub niekontrolowana astma wymagająca stałego lub okresowego przyjmowania systemowych kortykosteroidów. - Polipy nosa wymagające kortykosteroidów systemowych. - Codziennego stosowanie roztworu soli fizjologicznej do nosa i niezdolność do zaprzestania tego leczenia. - Jakiegokolwiek inne istotne ze strony klinicznej choroby, które mogłyby wpływać na ocenę terapii. <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu: 242 (246 poddanych randomizacji)</u></p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy podczas badania endoskopowego. Polipy oceniane były w skali 0–3; - Zmiana oceny niedrożności nosa względem wartości wyjściowej; - Zmiana średniej wartości PNIF w grupie FLU względem zmiany średniej wartości PNIF w grupie PL, po 2 miesiącach; - Zmiana oceny zmysłu węchu względem wartości wyjściowej; - Zmiana oceny kataru względem wartości wyjściowej; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena działań niepożądanych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		FLU BID: 79 FLU BID/OD: 82 PLC/FLU BID: 81 <u>Wiek, średnia w latach:</u> FLU BID: 50 FLU BID/OD: 50 PLC/FLU BID: 53 <u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u> FLU: 12/81 (15%) PLC: 19/81 (23%)	
Stjarne 2006a <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough Research Institute	<ul style="list-style-type: none"> - randomizowane - podwójnie zaślepione - wielośrodkowe - hipoteza <i>superiority</i> - Jadad: 4/5 - okres leczenia/obserwacji: 4 miesiące - interwencje: <ul style="list-style-type: none"> o mometazon 200 µg QD + placebo o mometazon 200 µg BID o placebo BID 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 r.ż.; - Endoskopowo potwierdzona diagnoza obu stronnych polipów nosa na etapie screeningu i wizyty rozpoczynającej badanie; - Klinicznie potwierdzone przekrwienie lub niedrożność nosa, z oceną ≥ 2 (w skali 0-3) dla wszystkich pomiarów z okresu ostatnich 7 dni (z 14-dniowego okresu run-in); - W przypadku astmy udokumentowana natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) stanowiąca co najmniej 80% wartości należnej w okresie 6 miesięcy przed screeningiem oraz brak zaostrzeń astmy w okresie 30 dni przed screeningiem; - Osoby leczone wziewnymi kortykosteroidami musiały przyjmować umiarkowaną, stałą dawkę dipropionianu beklometazonu ≤ 800 µg/ przez ≥ 1 miesiąc przed włączeniem do badania oraz musiały pozostać przy stałym schemacie dawkowania przez cały okres badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - SAR w ciągu ostatnich 2 lat; - Operacja zatok lub nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; - ≥ 3 operacji nosa (lub jakichkolwiek innych operacji uniemożliwiających odpowiednią ocenę polipów); - Zwłóknienia polipów (potwierdzone podczas badania endoskopowego); - Całkowita lub prawie całkowita niedrożność nosa; - Skrzywienie przegrody nosowej wymagające operacji korygującej; - Perforacja przegrody nosowej; - Ostry katar; - Infekcje nosa; - Infekcje górnych dróg oddechowych na etapie screeningu lub w okresie dwóch tygodni przed screeningiem; - Ciągły nieżyt nosa; - Zespół Churga Straussa; - Zespoły dyskinetycznych rzęsek; - Mukowiscydoza; - Jaskra; - Osoby, które kiedykolwiek chorowały na zaciąg podtorebkową tylną; - Alergie na kortykosteroidy lub aspirynę; - Jakiegokolwiek inne istotne ze strony klinicznej choroby, które mogłyby wpływać na ocenę terapii. 	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena wielkości i rozległości polipów; - Oceny przekrwienia/niedrożności nosa; - Zmiana wartości PNIF; - Ocena objawów nosowych: wdech, katar; - Ocena objawów nosowych: śluz spływający do gardła; - Poprawa stanu pacjentów; - Odpowiedź na leczenie; <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Analiza zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs); - Parametry laboratoryjne; - Zaburzenia czynności życiowych; - Objawy obserwowane podczas badań lekarskich.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> 310</p> <p>Grupa MOM QD: 102 Grupa MOM BID: 102 Grupa PLC: 106</p> <p><u>Wiek, średnia w latach (zakres)***:</u></p> <p>MOM QD: 47,2 (18–86) MOM BID: 47,6 (21–74) PLC: 50,9 (21–76)</p> <p><u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u></p> <p>MOM: 2/102 (8%) PLC: 19/106 (18%)</p>	
<p>Stjerne 2006b <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>- badanie randomizowane - podwójnie zaślepione - wieloośrodkowe - hipoteza <i>superiority</i> - Jadad: 5/5 - okres leczenia/obserwacji: 16 tygodni - interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> o mometazon 200 µg QD o placebo 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 r.ż.; - Diagnostyka obustronnych polipów; - Kliniczne istotne przekrwienie nosa (za istotne przekrwienie nosa przyjmowano takie, gdzie ocena objawów wynosiła ≥ 2 w skali 0–3, w okresie ≥ 4 dni w tygodniu przez miesiąc przed screenowaniem, w momencie screeningu oraz podczas wizyty rozpoczynającej badanie); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Operacja polipów nosa w okresie 6 miesięcy przed etapem screeningu; - Niezagojone rany po operacji nosa lub urazy; - Polipy ocenione na 3 punkty (w skali 0-3); - Polipy, które mogłyby przeszkadzać w aplikacji leku w postaci sprayu donosowego; - Znaczące nieprawidłowości strukturalne nosa; - Infekcje nosa; - Jaska z wąskim kątem oka; - Nieżyt nosa; - Dziedziczne zaburzenia nabłonka migawkowego. <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> 298</p> <p>Grupa MOM: 153 Grupa PLC: 145</p> <p><u>Wiek, średnia w latach (zakres)***:</u></p> <p>MOM: 53 (24–84) PLC: 53 (20–86)</p> <p><u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u></p> <p>MOM: 19/153 (12%) PLC: 44/145 (30%)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena wielkości i rozległości polipów; - Oceny przekrwienia/niedrożności nosa; - Zmiana wartości PNIF; - Ocena objawów nosowych: wdech, katar; - Odpowiedź na leczenie; - Ocena jakości życia <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analiza zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs); - Zaburzenia czynności życiowych; - Objawy obserwowane podczas badań lekarskich.
<p>Small 2005 <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough Research Institute</p>	<p>- badanie randomizowane - podwójnie zaślepione - wieloośrodkowe - hipoteza <i>superiority</i> - Jadad: 4/5 - okres leczenia/obserwacji: 4 miesiące</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 r.ż.; - Diagnostyka obustronnych polipów (ocena ≥ 1 dla każdego otworu nosowego); - Kliniczne istotne przekrwienie/niedrożność nosa (średnia ocena 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena wielkości i rozległości polipów; - Oceny przekrwienia/niedrożności nosa; - Zmiana wartości PNIF;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ mometazon 200 µg QD + placebo ○ mometazon 200 µg BID (łącznie 400 µg) ○ placebo BID 	<p>przeprowadzana rano dla ostatnich 7 dni 14-dniowego okresu run-in period ≥ 2);</p> <p>- W przypadku astmy udokumentowana natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) stanowiąca co najmniej 80% wartości należnej w okresie 6 miesięcy przed screeniowaniem oraz brak zaostrzeń astmy w okresie 30 dni przed screeniowaniem;</p> <p>- Osoby leczone wziewnymi kortykosteroidami musiały przyjmować umiarkowaną, stałą dawkę dipropionianu beklometazonu ≤ 800 µg dziennie przez ≥ 1 miesiąc przed włączeniem do badania oraz musiały pozostać przy stałym schemacie dawkowania przez cały okres badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SAR w ciągu ostatnich 2 lat; - Operacja zatok lub nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; - ≥ 3 operacji nosa (lub jakichkolwiek innych operacji uniemożliwiających odpowiednią ocenę polipów); - Zwłóknienia polipów; - Całkowita lub prawie całkowita niedrożność nosa; - Skrzywienie przegrody nosowej wymagające operacji korygującej; - Perforacja przegrody nosowej; - Ostry katar; - Infekcje nosa; - Infekcje górnych dróg oddechowych na etapie screeningu lub w okresie dwóch tygodni przed screeniowaniem; - Ciągły nieżyt nosa; - Zespół Churga Straussa; - Zespoły dyskinetycznych rzęsek; - Mukowiscydoza; - Jaskra; - Osoby, które kiedykolwiek chorowały na zaciągę podtorebkową tylną; - Alergie na kortykosteroidy lub aspirynę; - Jakiegokolwiek inne istotne ze strony klinicznej choroby, które mogłyby wpływać na ocenę terapii. <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> 354</p> <p>Grupa MOM QD: 115 Grupa MOM BID: 122 Grupa PLC: 117</p> <p><u>Wiek, średnia w latach (zakres)***:</u></p> <p>MOM QD: 46,7 (18–80) MOM BID: 48,3 (18–77) PLC: 47,5 (18–81)</p> <p><u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u></p> <p>MOM: 14/115 (12%) PLC: 22/117 (19%)</p>	<p>- Ocena objawów nosowych: węż, katar;</p> <p>-Ocena objawów nosowych: śluz spływający do gardła;</p> <p>-Poprawa stanu pacjentów;</p> <p>- Odpowiedź na leczenie</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>-Analiza zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs);</p> <p>-Parametry laboratoryjne;</p> <p>-Zaburzenia czynności życiowych;</p> <p>-Objawy obserwowane podczas badań lekarskich.</p>
<p>Keith 2000 <u>Źródło finansowania:</u> Glaxo Wellcome</p>	<p>- badanie randomizowane</p> <p>- podwójnie zaślepienie</p> <p>- wieloośrodkowe</p> <p>- - Jadad: 4/5</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 16 r.ż.; - Diagnoza obustronnych polipów nosa w postaci łagodnej lub umiarkowanej; 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena polipów; - przekrwienie i niedrożność nosa; - ocena objawów nosowych: węż,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- hipoteza <i>superiority</i></p> <p>- okres leczenia/obserwacji: 12 tygodni</p> <p>- interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> o flutykazon 400 µg QD o placebo <p>Stosowano flutykazon w postaci kropli do nosa.</p>	<p>- Zdolność do stosowania się ustalonego protokołu badania;</p> <p>- Zdolność do samodzielnego prowadzenia dziennika.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciężka postać polipów z poważną niedrożnością nosa; - Leczenie operacyjne polipów nosa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - Mukowiscydoza, ropne infekcje nosa, alergiczny nieżyt nosa, lub inne choroby, które mogłyby wpływać na wyniki badania; - Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania sterydów; - Leczenie wziewne kortykosteroidami wziewnymi lub steroidami doustnymi w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - Kontynuacja donosowego leczenia steroidami lub kromoglikanem sodowym podczas okresu wizyt przesiewowych; - Leczenie astemizolem w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą w ramach badania lub podawanie innych leków przeciwhistaminowych w ciągu 48 h przed pierwszą wizytą; - Podawanie ocenianych w badaniu leków w ciągu miesiąca poprzedzającego rozpoczęcie próby klinicznej; - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące odpowiednich metod anty-antykoncepcji. <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> 104</p> <p>FLU: 52 PLC: 52</p> <p><u>Wiek, średnia w latach (zakres):</u></p> <p>FLU: 49 (29–80) PLC: 47 (25–75)</p> <p><u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u></p> <p>FLU: 1/52 (2%) PLC: 5/52 (10%)</p>	<p>katar;</p> <p>- PNIF;</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane ogółem; - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - poważne zdarzenia niepożądane; - utrata pacjentów z leczenia;
<p>Penttilä 2000</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Glaxo Wellcome</p>	<p>- badanie randomizowane</p> <p>- podwójnie zaślepienie</p> <p>- wielośrodkowe</p> <p>- hipoteza <i>superiority</i></p> <p>- Jadad: 4/5</p> <p>- okres leczenia/obserwacji: 12 tygodni</p> <p>- interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> o flutykazon 400 µg QD + placebo o flutykazon 400 µg BID o placebo BID <p>Stosowano flutykazon w postaci kropli do nosa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 16 r.ż.; - Diagnoza obustronnych polipów nosa w postaci łagodnej (małe polipy nie sięgające poza górną krawędź małżowiny nosowej dolnej, powodując tylko niewielką niedrożność) lub umiarkowanej (średnie polipy pomiędzy górną i dolną krawędź dolnej małżowiny powodując kłopotliwe niedrożność). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciężka postać polipów (duże polipy sięgające poniżej dolnej krawędź małżowiny nosowej dolnej, co powoduje całkowitą niedrożność); - Ropne zakażenie nosa; - Kontynuacja donosowego leczenia steroidami lub kromoglikanem sodowym podczas 2-tygodniowego okresu run-in; - Leczenie wziewne kortykosteroidami wziewnymi lub steroidami doustnymi w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - Leczenie astemizolem w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą w ramach badania lub podawanie innych leków przeciwhistaminowych w 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena polipów; - przekrwienie i niedrożność nosa; - ocena objawów nosowych: wdech, katar; - PNIF; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane; - poważne zdarzenia niepożądane; - utrata pacjentów z leczenia;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>ciągu 48 h przed pierwszą wizytą;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Operacja usunięcia polipów nosa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania sterydów; - Alergiczny nieżyt nosa lub inna choroba mogąca wpływać na wyniki badania; - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące odpowiednich metod antykoncepcji. <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> 142</p> <p>FLU QD: 48 FLU BID: 47 PLC: 47</p> <p><u>Wiek, średnia w latach:</u> FLU QD: 49 (22–83) FLU BID: 53 (22–75) PLC: 50 (26–79)</p> <p><u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u> FLU: 1/48 (2%) PLC: 5/47 (11%)</p>	
<p>Lund 1998 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie randomizowane - podwójnie zaślepione - jednośrodkowe - hipoteza <i>superiority</i> - Jadad: 5/5 - okres leczenia/obserwacji: 12 tygodni - interwencje: <ul style="list-style-type: none"> o flutykazon 200 µg BID o placebo BID <p>Stosowano flutykazon w postaci sprayu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostyka obustronnych polipów wymagająca interwencji chirurgicznej. - Pacjenci z polipami nosa z sumą punktów oceny polipów na 4 lub więcej plus wynik skanowania tomografii komputerowej większy niż 12. - Pacjenci z polipami nosa z sumą punktów oceny polipów na 3 lub więcej, w wyniku zatkania nosa ocena na 2 punkty lub wyższa plus wyn k skanowania tomografii komputerowej większy niż 12. - Pacjenci z polipami nosa z sumą punktów oceny polipów na 2 lub więcej, blokadą nosa z punktacją na 2 lub wyższą, plus wynik skanowania tomografii komputerowej większy niż 12 oraz wynikiem University of Pennsylvania Smell Identification Test score większym niż 32 punkty (w skali 0–3). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Występowanie zakażenia ropnego nosa. - Konieczność przyjmowania 1000 µg beklometazonu (lub równowartość) na dobę w leczeniu astmy. - Niezdolność do zaprzestania leczenia pozajelitowego i przyjmowania donosowych kortykosteroidów lub kromoglu kanu sodu przy pierwszej wizycie. - Stosowanie astemizolu w ciągu 6 tygodni przed badaniem lub innych środków przeciwhistaminowych w ciągu 48 godzin przed pierwszą wizytą. - Przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów. <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> 29 poddanych randomizacji</p> <p>FLU: 10 PLC: 9</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena wielkości i rozległości polipów przeprowadzana przez badaczy podczas badania endoskopowego; - Zmiana oceny niedrożności nosa względem wartości wyjściowej; - Wartości PNIF wyjściowe oraz po dwóch miesiącach; - Zmiana oceny zmysłu węchu względem wartości wyjściowych w ogólnej ocenie objawów nosowych; - Zmiana oceny kataru względem wartości wyjściowych w ogólnej ocenie objawów nosowych; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena działań niepożądanych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Wiek, średnia w latach:</u></p> <p>FLU: 52 PLC: 50</p> <p><u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u></p> <p>FLU: 3/10 (30%) PLC: 4/9 (44%)</p>	
MOM vs BUD			
Wskazanie: Całoroczny i/lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa u dzieci			
<p>Agertoft 1999 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>- hipoteza badania - brak danych (badanie zaprojektowane pod ocenę bezpieczeństwa), - badanie RCT z grupą kontrolną placebo (brak informacji o przeprowadzonej metodzie randomizacji), - populacja ITT, - przeprowadzone w schemacie <i>cross-over</i> (na 4 sposoby) z podwójnym zaślepieniem i podwójnym maskowaniem, - Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>) oraz podwójne maskowanie (<i>double-dummy</i>), - okres leczenia/obserwacji: 14 tygodni, - Jadad 3/5 pkt - jednośrodkowe: Dania - Interwencja^{^^}: <u>Grupa MOM 100 µg</u> - 1 rozpylenie na każdy otwór nosowy o łącznej dawce 100 µg podawane rano <u>Grupa MOM 200 µg</u> - 1 rozpylenie na każdy otwór nosowy o łącznej dawce 200 µg podawane rano <u>Grupa BUD 400 µg</u> - 2 rozpylenia na każdy otwór nosowy o łącznej dawce 400 µg podawane rano <u>Grupa PLC</u> - 1 rozpylenie na każdy otwór nosowy dla MOM PL i 2 rozpylenia na każdy otwór nosowy dla BUD PL podawane rano Każde leczenie podawano przez okres 2 tygodni, po którym nastąpił 2-tygodniowy okres <i>wash-out</i>, zatem u każdego pacjenta całkowity okres obserwacji wynosił 14 tygodni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci pediatryczni (dzieci) w wieku od 7-12 lat z klinicznie zdiagnozowanym od co najmniej 1 roku sezonowym, całorocznym lub obu typów alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa; - zweryfikowana pozytywna reakcja skóry badana testem punktowym w poprzednim roku; - dzieci nie znajdujące się w okresie dojrzewania płciowego (faza 1 w skali Tannera); - pisemna zgodna na badanie od dzieci i rodziców. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakiegokolwiek nieprawidłowości strukturalne nosa włączając polipy nosa lub zaznaczone odchylenia przegrody nosowej, które znacząco wpływają na przepływ powietrza w nosie; - jakiegokolwiek atroficzne lub przewlekłe ropne wycieki z noszrzy; - klinicznie zdiagnozowana ostra lub przewlekła infekcja zatok; - leczenie doustnymi lub w postaci inhalacji glikokortykosteroidami podczas miesiąca przed włączeniem do badania; - terapia w czasie trwania badania jakimikolwiek innymi lekami za wyjątkiem agonistów beta2 w postaci inhalacji w razie potrzeby; - stosowanie steroidów donosowych i do oka 2 tygodnie przed wizytą skryningową; - stosowanie silnych kortykosteroidów dermatologicznych przez miesiąc przed wizytą skryningową; - stosowanie astemizolu oraz domięśniowo lub śródstawowo kortykosteroidów przez 3 miesiące przed wizytą skryningową. <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> N=22.</p> <p><u>Wiek, średnia w latach (zakres):</u> 10,1 (7-12). U 15 dzieci z sezonowym zapaleniem błony śluzowej nosa czas trwania choroby wynosił 4,5 lata, a u 7 dzieci z całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa czas trwania choroby wynosił 5,3 lata.</p> <p><u>Odsetki chorych utraconych z badania ogółem:</u> żaden z pacjentów nie przerwał badania.</p>	<p><u>Skuteczność</u> – nie oceniano</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Szybkość wzrostu kończyn dolnych, utrata pacjentów z badania z powodu AEs, AEs, parametry życiowe i laboratoryjne</p>

PAR – przewlekły (całoroczny) alergiczny nieżyt nosa; bd – brak danych

* pacjent przyjmował zarówno leczenie zawierające substancję czynną, jak i placebo (placebo w opakowaniu wyglądającym identycznie jak opakowanie aktywnego leku); ** klasyfikacja alergicznego nieżyty nosa (ang. *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*) *** korekta analityków Agencji, wartości błędnie opisano w analizie wnioskodawcy jako średnia (SD) ^ wnioskodawca na potrzeby analizy założył, że analiza skuteczności dla ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną

dawkę leku. ^^ W analizie wnioskodawcy oceniono zmianę oceny objawów nosowych łącznie (ocenianych przez pacjentów rano i wieczorem w 4-stopniowej skali: 0 – brak; 3 – silne objawy) względem wartości wyjściowej w okresie pierwszych 15 dni leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy względem grupy, w której zastosowano placebo). ^^ Po 3-dniowym okresie *run-in* przeprowadzono losową alokację dzieci do danej sekwencji terapeutycznej, która obejmowała podawane donosowo raz dziennie: MOM 100 µg, MOM 200 µg, BUD 400 µg i PLC (każda interwencja podawana przez 2 tygodnie, po których każdorazowo następował 2-tygodniowy okres *wash-out*).

4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję do analizy oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leku Nasometin włączono 6 badań randomizowanych w sezonowym alergicznym lub całorocznym nieżycie nosa, których jakość oceniono w 5-punktowej skali Jadada (5 badań oceniających efektywność kliniczną porównania MOM vs FLU i 1 badanie MOM vs BUD).

Dwa badania zostały oceniano jako cechujące się wysoką jakością metodologiczną i otrzymały 5 i 4 pkt (brak opisu metody randomizacji) na 5 możliwych w skali Jadada. Badania Gupta 2004, Mak 2013 i Agertoft 1999 stanowią umiarkowane źródło informacji i otrzymały 3 punkty na 5 możliwych, natomiast NCT00783224 otrzymało 2/5 pkt i stanowi niskiej jakości źródło danych.

Badanie Gupta 2004 nie otrzymało maksymalnej liczby punktów, ponieważ nie przedstawiono w nim informacji na temat zaślepienia, natomiast w przypadku badania NCT00783224 punkty odjęto za pojedyncze przeprowadzenie zaślepienia oraz brak informacji o utracie pacjentów z badania.

Z uwagi na brak pełnego tekstu publikacji i brak możliwości pełnej oceny jakości danych badanie Filipovic 2007 otrzymało 1/5 pkt. Wnioskowanie na podstawie informacji zamieszczonych w abstrakcie obarczone jest dużą niepewnością.

1 badanie RCT włączone do porównania pośredniego otrzymało 3 pkt na 5 możliwych, 4 badania 4/5 pkt i 2 badania 5/5 pkt.

Analitycy Agencji zgadzają się z powyższą oceną.

Badania randomizowane porównujące MOM vs FLU, zostały zaprojektowane w celu wykazania równoważności między ocenianą technologią a technologią alternatywną (hipoteza *equivalence*). Natomiast badania randomizowane włączone do porównania pośredniego były zaprojektowane w celu wykazania przewagi MOM lub FLU w odniesieniu do placebo (*superiority*).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Brak dostatecznych/pełnych danych dla porównania skuteczności MOM vs FLU dla wskazania sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa – odnaleziono jedynie pracę Filipovic 2007, stanowiącą streszczenie całego badania - wnioskowanie na podstawie takich danych wydaje się być mniej wiarygodne, ocena wiarygodności w oparciu o dane zaprezentowane w streszczeniu jest również niepełna.*
- *W badaniu Mandl 1997, pomimo, iż w kryteriach włączenia jednoznacznie określono, iż włączeniu podlegają chorzy z całorocznym nieżyciem nosa, niespełna połowa pacjentów miała stwierdzone sezonowy nieżyt nosa. Biorąc pod uwagę, iż wytyczne leczenia ANN nie różnicują sposobu leczenia pomiędzy populacje PAR oraz SAR, wydaje się, iż można przyjąć, że efekty uzyskane w ramach terapii GKS będą podobne w obu populacjach;*
- *Brak badań typu RCT porównujących skuteczność i bezpieczeństwo MOM vs FLU dla wskazania sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa u dzieci;*
- *Brak badań bezpośrednio porównujących efekty leczenia furoinianu mometazonu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z niealergicznym nieżyciem błony śluzowej nosa – zidentyfikowano jedynie badania RCT potwierdzające skuteczność leczenia furoinianem mometazonu w dawce 200 µg/d w porównaniu do PLC. Wyniki tej pracy zostały przedstawione w dodatkowym rozdziale i stanowią dowód na udowodnioną skuteczność furoinianu mometazonu w tej populacji. Autorzy niniejszej analizy nie przeprowadzili własnego wyszukiwania celem zweryfikowania czy istnieją badania oceniające efektywność propionianu flutykazonu w leczeniu niealergicznego nieżyty błony śluzowej nosa. Jednak powołując się na informacje przedstawione w Opinii RP nr 283/2013 z dnia 14 października 2013 w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynną fluticasonum we wskazaniu nieżyt infekcyjny lub alergiczny ...' wskazała, iż „dowody skuteczności dotyczą jedynie nieżyty nosa*

alergicznego” brak jest natomiast prac oceniających efektywność propionianu flutykazonu w populacji pacjentów z innymi niż alergiczny nieżyt nosa;

- Brak badań bezpośrednio porównujących interwencję ocenianą tj. MOM vs FLU w populacji pacjentów head to head dorosłych z polipami nosa. W związku z powyższym zgodnie z wytycznymi HTA, podjęto próbę porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo. Należy jednak podkreślić, iż wyniki otrzymane w drodze porównania pośredniego badań charakteryzują się niższą wiarygodnością.
- W przypadku porównania pośredniego MOM vs FLU (krople) we wskazaniu polipy nosa, zestawiono dane z dwóch nieznacznie różniących się okresów leczenia, mianowicie w badaniach MOM vs PL czas trwania leczenia wynosił 16 tygodni i po tym okresie autorzy przedstawili wyniki badania, podczas gdy w badaniu FLU vs PL max czas leczenia wynosił - 12 tygodni;
- W badaniu Gupta 2004 w opinii autorów analiza konieczna była jednoznaczna weryfikacja podłoża alergicznej choroby (np. wykonanie testów skórnych/oznaczenie poziomu IgE etc.), podczas gdy, zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów do badania włączono chorych z objawami wskazującymi na nieżyt błony śluzowej nosa, nie ustalając/potwierdzając jej etiologii;
- Wyniki dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu głównego (NCT00783224 oraz NCT01386125) dostępne były jedynie w formie streszczenia wyników na stronie clinicaltrials.gov.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W publikacji Mandl 1997 pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w grupach chorych otrzymujących MOM lub FLU względem placebo (a nie dla porównania MOM vs FLU), w związku z czym cel badania nie pokrywa się z celem analizy. Wnioskowanie na podstawie tych danych nie wnosi istotnych informacji do analizy wnioskodawcy.
- Skuteczność mometazonu we wskazaniu sezonowy alergiczny nieżyt nosa została oceniona na podstawie jednego abstraktu stanowiącego dowód naukowy o niskiej jakości. Autorzy abstraktu nie podali danych liczbowych na podstawie, których ocenili, że po trzech tygodniach terapii wykazano znaczącą poprawę średnich porannych i wieczornych wartości TNSS oraz TOSS (zmiany nasilenia objawów nosowych lub ocznych) względem wartości wyjściowych, wobec czego wnioskowanie na podstawie przedstawionego źródła w zakresie porównania skuteczności MOM vs FLU nie było możliwe (Filipovic 2007).
- Odnaleziono tylko jedno badanie porównujące bezpośrednio skuteczności interwencji ocenianej względem budezonidu we wskazaniu polipy nosa. Jednakże wnioskowanie na podstawie dostępnych danych obarczone jest dużą niepewnością, z uwagi na małą grupę chorych biorących udział w badaniu (wielkość próby N=22).
- Tylko w jednym z włączonych badań (Mak 2013) oceniano jakość życia pacjentów.
- Wnioskodawca na potrzeby analizy założył, że analiza skuteczności w badaniu Mandl 1997 dla ocenianych punktów końcowych będzie przeprowadzona dla pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Należy zauważyć, że wnioskodawca błędnie opisał taką populację jako populację ITT. Z definicji analiza ITT to analiza wystąpienia punktów końcowych w grupach, do których badane osoby były wyjściowo przydzielone przez randomizację, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie.
- Profil skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem mometazonu vs flutykazon we wskazaniu polipy nosa został oparty na przeprowadzonym porównaniu pośrednim (przez PLC).
- Nie odnaleziono badań przeprowadzonych na populacji chorych od 3 roku życia zarówno w alergicznym jak niealergicznym nieżycie nosa (zgodnie z wnioskiem mometazon może być stosowany w populacji dzieci od 3 roku życia w leczeniu objawowego sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa). Jedynie badanie Mak 2013 zostało przeprowadzone w populacji dzieci w wieku 6 – 12 lat z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził syntezę jakościową wyników, a także syntezę ilościową w postaci porównania pośredniego metodą Buchera (MOM vs FLU) w przypadku wskazania leczenia polipów nosa, wykorzystując

badania dla MOM i FLU ze wspólnym komparatorem w postaci placebo. Porównanie pośrednie zostało poprzedzone metaanalizą dla poszczególnych interwencji względem placebo.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę zostały wymienione w rozdziale 4.1.4 niniejszej analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Pomimo zgłoszenia braku badań RCT typu *head to head* spełniających kryteria włączenia do przeglądu MOM vs BUD nie przeprowadzono przeglądu systematycznego w celu odnalezienia badań, które pozwoliłyby na wykonanie porównania pośredniego (adekwatnie do przeprowadzonego postępowania we wskazaniu polipy nosa).
- Wyniki wielu badań zostały odczytane przez wnioskodawcę z wykresów, co skutkuje ograniczeniem ich wiarygodności. Ponadto w niektórych przypadkach autorzy analizy oparli się na odczytach z wykresu mimo że poszukiwane wartości zostały podane w tekście publikacji. Na przykład w przypadku badania Mak 2013 uzyskano z wykresu wartości wyjściową i po 4 tygodniach całkowitej oceny objawów nosowych w grupie MOM (średnia \pm SD: 2,88 \pm 2,47 i 1,55 \pm 1,32). Dokładne wartości tych pomiarów podano w publikacji i nieznacznie odbiegały one od oszacowań wnioskodawcy (średnia SD: 2,80 \pm 2,55 i 1,49 \pm 1,30).
- Wnioskodawca w AKL przedstawił wyniki badania Mandl 1997 jedynie dla złożonego punktu końcowego tj. ocena całkowita objawów nosowych, pominął zatem wyniki dla poszczególnych objawów nosowych raportowanych w badaniu zarówno w ocenie pacjenta jak i lekarza.
- Nie jest znana metoda oszacowania przez wnioskodawcę odchylenia standardowego dla średniej zmiany względem *baseline* w przypadku badań, w których nie podano dokładnej wartości p, wyniku testu statystycznego lub przedziału ufności dla tej zmiany. Oszacowanie to stanowi podstawę dalszego wnioskowania o różnicach między interwencjami (w tym w części przypadków przeprowadzenia porównania pośredniego).
- W części badań wnioskodawca oszacował przedział ufności dla różnicy średnich między interwencjami na podstawie wartości p dla tej różnicy, zakładając, że zapis „mniejsza niż” w publikacji będzie traktowany jako „równa się” (np. w przypadku „ $p < 0,01$ ” założono, że $p = 0,01$). W rzeczywistości jednak zapis z użyciem znaku nierówności oznacza, że dokładna wartość p nie jest znana, Przyjęte przez wnioskodawcę założenie oznacza, że uzyskiwane przedziały ufności mogą być szersze niż wynikałoby to z prawdziwych wartości p.

Wnioskodawca w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych został wezwany do uzupełnienia wyników z badań włączonych do AKL dot. odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu. W odpowiedzi wnioskodawca dołączył w postaci tabelarycznej zestawienie wskazanych wyników.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca nie przeprowadził ilościowej syntezy wyników dla wskazania sezonowy/całoroczny nieżyt nosa względem wybranych komparatorów z uwagi na identyfikację tylko pojedynczych badań dla wskazań RCT.

4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

Ocenę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

a) Porównanie bezpośrednie

Populacja pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jeden abstrakt, w którym porównywano efektywność kliniczną stosowania mometazonu i flutykazonu u pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Zdaniem autorów badania po trzech tygodniach terapii wykazano znaczącą poprawę średnich porannych i wieczornych wartości TNSS oraz TOSS (zmiana nasilenia objawów nosowych) względem wartości wyjściowych (z uwagi na brak danych liczbowych nie jest możliwe zweryfikowanie powyższego wniosku przedstawionego w abstrakcie).

Populacja pacjentów z całorocznym nieżytem nosa

A. Populacja dzieci

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

Do ocenianych objawów należały 4 objawy nosowe: katar, zatkanie nosa, świąd nosa, kichanie oraz 4 objawy nienosowe: swędzenie w gardle, swędzenie oka, łzawienie i przekrwienie oka. Ocena objawów u młodszych dzieci przeprowadzana była z udziałem rodziców. Całkowita ocena objawów danego pacjenta była sumą ośmiu ocen dla poszczególnych objawów.

Wyjściowe TSS, a także wyjściowa ocena poszczególnych objawów była obliczana jako średnia ocen dziennych z 7-dniowego okresu poprzedzającego leczenie.

Tabela 14. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mak 2013 – całkowita ocena nasilenia objawów nieżyty nosa

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (SD) [^]	Średnia po 4 tyg. (SD) [^]	Średnia zmiana względem baseline (SD) [*]	MD (95% CI) [*] , p
Mak 2013	Całkowita ocena nasilenia objawów nieżyty nosa ^{^^}	MOM	40	2,88 (2,47) ^{^^^}	1,55 (1,32) ^{^^^}	1,33 (1,72)	0,74 (0,04; 1,44), p=0,038
		FLU	43	3,07 (2,29)	2,48 (1,77)	0,59 (1,52)	

^{*}oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych; [^]wartości odczytane z wykresu przez wnioskodawcę ^{^^} Objawy nieżyty nosa oceniane były w 4-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy (objaw obecny lecz łatwo tolerowany), 2 – umiarkowane objawy (objaw zauważalnie uciążliwy lecz możliwy do tolerowania), 3 – poważne objawy (objaw ciężki lub bardzo ciężki do tolerowania). ^{^^^} dane z publikacji: wartość wyjściowa 2,80 ± 2,55, wartość po 4 tyg. 1,49 ± 1,30, p<0,05.

Obliczona różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych dla 4-tygodniowego okresu obserwacji wykazuje IS różnicę na korzyść analizowanej interwencji względem FLU.

Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz jakości życia

Jakość życia pacjenta została oceniona przy użyciu specyficznego dla choroby kwestionariusza, wypełnianego samodzielnie przez pacjenta - PRQLQ (ang. *Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). Kwestionariusz składa się z 23 pytań podzielonych na 5 kategorii (objawy nosowe, objawy oczne, problemy praktyczne, ograniczenia aktywności, inne objawy). Dzieci oceniały swoje objawy przy użyciu 7-stopniowej skali (0–6 punktów).

Tabela 15. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mak 2013 – jakość życia

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (SD) [^]	Średnia po 4 tyg. (SD) [^]	Średnia zmiana względem baseline (SD) [*]	MD (95% CI) [*] , p
Mak 2013	Jakość życia	MOM	40	2,23 (0,90) ^{^^}	1,02 (0,40) ^{^^}	1,21 (0,66)	0,35 (0,06; 0,64), p=0,0008
		FLU	43	2,11 (0,98) ^{^^}	1,25 (0,53) ^{^^}	0,86 (0,68)	

^{*}oszacowania wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; [^]wartości odczytane z wykresu przez wnioskodawcę ^{^^} wartości podane w publikacji: dla MOM wartość wyjściowa 2,22 ± 0,9, po 4 tyg. 0,99 ± 0,69 p<0,01 i dla FLU odpowiednio 2,08 ± 0,99 i 1,17 ± 0,80 p< 0,01.

Obliczona różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych dla 4-tygodniowego okresu obserwacji (na podstawie danych odczytanych z wykresu przez wnioskodawcę) wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji MOM vs FLU.

B. Populacja osób dorosłych

Wnioskodawca na potrzeby analizy założył, że w badaniu Mandl 1997 analiza skuteczności dla ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona dla populacji mITT (ang. *modified intention-to treat*), tzn. dla pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Łączna ocena objawów nosowych – ocena pacjenta i lekarza

W badaniach analizowano zmianę oceny objawów nosowych łącznie: katar, przekrwienie, kichanie i swędzenie (ocenianych przez pacjentów lub lekarzy w 4-stopniowej skali: 0 – brak; 3 – silne objawy).

W badaniu Mandl 1997 oceny punktów końcowych dokonywano co 2 tygodnie (7 pomiarów), po 3 miesiącach leczenia oraz dodatkowo po 1 tygodniu od zakończeniu leczenia. Z uwagi na to, że otrzymane wyniki były NS na każdym etapie badania, w tabeli poniżej przedstawiono tylko dane dla pomiaru po 3 miesiącach oraz po 1 tygodniu od zakończeniu leczenia.

Tabela 16. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mandl 1997- łączna ocena objawów nosowych – ocena pacjenta

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania	Interwencja	N	Średnia zmiana nasilenia objawów alergicznych [%]	Wartość p
Mandl 1997 (ocena pacjenta)	Łączna ocena objawów nosowych	Koniec okresu leczenia (po 3 miesiącach)	MOM	181	62*	≥ 0,43**
			FLU	183	56*	
		7-dniowy okres bez leczenia (<i>week off</i>)	MOM	181	51*	≥ 0,43**
			FLU	183	49*	

*wartości odczytane z wykresu przez wnioskodawcę, bd – brak danych,** wnioskodawca w AKL nie przedstawił wartości p z publikacji

Odsetki zmian łącznej liczby punktów oceny objawów nosowych dla porównania MOM vs FLU były zbliżone w obu grupach (dane odczytane z wykresu). Ze względu na brak wartości wyjściowych dla ocenianego punktu końcowego przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe. Zdaniem autorów publikacji, różnica między MOM a FLU była nieistotna statystycznie ($p \geq 0,43$).

Ocenę objawów nosowych u pacjentów przeprowadzono również w badaniu Gupta 2004.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Gupta 2004 i NCT00783224 – ocena objawów nosowych – ocena pacjenta

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Średnia zmiana nasilenia objawów alergicznych względem <i>baseline</i> ± SD*	MD (95% CI)*
Gupta 2004	Łączna ocena objawów nosowych	4	MOM	36	2,395 ± 0,479	-0,11 (-0,33; 0,11)
			FLU	36	2,505 ± 0,460	
		8	MOM	36	4,224 ± 0,456	-0,07 (-0,29; 0,15)**
			FLU	36	4,294 ± 0,495	
NCT00783224		2	MOM	143	4,37 ± 1,371 ^	-0,23 (-0,55; 0,09)

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Średnia zmiana nasilenia objawów alergicznych względem <i>baseline</i> ± SD*	MD (95% CI)*
			FLU	142	4,6 ± 1,395 ^^	

* oszacowane przez wnioskodawcę ** wartości skorygowane przez analityków Agencji ^ średnia wartość wyjściowa 8,27 (0,15) i średnia wartość po 2 tygodniach 3,90 (0,17); ^^ średnia wartość wyjściowa 8,29 (0,16) i średnia wartość po 2 tygodniach 3,69 (0,17)

Nie zaobserwowano IS różnic w zakresie wpływu na występowanie objawów nosowych łącznie i w podziale na poszczególne objawy pomiędzy terapią MOM i FLU.

Tabela 18. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mandl 1997- łączna ocena objawów nosowych – ocena lekarza

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania	Interwencja	N	Wartość wyjściowa liczby punktów	Średnia zmiana liczby punktów wg <i>baseline</i> [pkt]^	Średnia zmiana nasilenia objawów alergicznych wg <i>baseline</i> [%]*	Wartość p
Mandl 1997 (ocena lekarza)	Łączna ocena objawów nosowych	Koniec okresu leczenia (po 3 miesiącach)	MOM	181	7,0	4,5	64	-
			FLU	183	7,0	4,0	57	
		7-dniowy okres bez leczenia (<i>week off</i>)	MOM	181	7,0	3,4	49	-
			FLU	183	7,0	3,3	47	

*wartości odczytane z wykresu; ^oszacowane na podstawie dostępnych danych przez wnioskodawcę

Odsetki zmian łącznej liczby punktów oceny objawów nosowych dla porównania MOM vs FLU były zbliżone (dane odczytane z wykresu). Ze względu na brak wartości wyjściowych dla ocenianego punktu końcowego przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe.

Ocena pojedynczych objawów nosowych – ocena pacjenta i lekarza

W badaniu Mandl 1997 oceniano także występowanie objawów nosowych w podziale na poszczególne objawy w ocenie lekarza i pacjenta.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mandl 1997 – ocena poszczególnych objawów nosowych – ocena lekarza

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania	Interwencja	N	Średnia zmiana nasilenia objawów alergicznych [%]	Wartość p
Mandl 1997 (ocena lekarza)	Oceniany objaw: niedrożność nosa	7 dzień po zakończeniu leczenia (13 tydzień)*	MOM	181	45	0,83
			FLU	183	45	
	Oceniany objaw: katar	7 dzień po zakończeniu leczenia (13 tydzień)	MOM	181	40	0,59
			FLU	183	44	
	Oceniany	7 dzień po zakończeniu leczenia	MOM	181	44	0,66

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania	Interwencja	N	Średnia zmiana nasilenia objawów alergicznych [%]	Wartość p
	objaw: kichanie	(13 tydzień)	FLU	183	46	
	Oceniany objaw: swędzenie	7 dzień po zakończeniu leczenia (13 tydzień)	MOM	181	63	0,78
			FLU	183	54	

Wyniki przedstawione w publikacji nie zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy. * W tabeli przedstawiono wyniki tylko dla okresu po zakończeniu leczenia, czyli w 13 tyg.

Nie wykazano IS różnicy między porównywanymi technologiami, zarówno w żadnym z analizowanych objawów nosowych, jak i w żadnym z okresów obserwacji.

W publikacji przytoczono wyniki dot. średniej zmiany nasilenia pojedynczych objawów nosowych tylko dla niedrożności nosa oraz kataru (wyniki dla pozostałych objawów nosowych były NS).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mandl 1997 – ocena poszczególnych objawów nosowych – ocena lekarza

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania	Interwencja	N	Średnia zmiana nasilenia objawów alergicznych [%]	Wartość p
Mandl 1997* (ocena lekarza)	Oceniany objaw: niedrożność nosa	29 dzień leczenia	MOM	181	53	≥0,43**
			FLU	183	45	
		8 tydzień leczenia	MOM	181	56	≥0,43**
			FLU	183	48	
Mandl 1997* (ocena lekarza)	Oceniany objaw: katar	8 i 12 tydzień leczenia	MOM	181	64	=0,03
			FLU	183	58	

* W publikacji podano tylko wyniki IS dla porównania MOM vs FLU, natomiast dla pozostałych okresów wyniki były nieistotne statystycznie.

** Wyniki dla ocenianych punktów końcowych nie zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy

Wykazano IS różnicę na niekorzyść MOM względem FLU w ocenie średniej zmiany nasilenia występowania kataru.

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy terapią MOM vs FLU w ocenie występowania niedrożności nosa w 29. dniu i 8. tygodniu leczenia.

Ocenę objawów nosowych u pacjentów przeprowadzono również w badaniu Gupta 2004, w którym oceniono występowanie objawów nosowych w podziale na poszczególne objawy, tj.: niedrożność nosa, katar oraz kichanie po 4 i 8 tygodniach leczenia.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Gupta 2004 – ocena poszczególnych objawów nosowych – ocena pacjenta

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Średnia zmiana nasilenia objawów alergicznych ± SD*	MD (95% CI)*
Gupta 2004	Oceniany objaw: niedrożność	4	MOM	36	0,890 ± 0,275	-0,011 (-0,15; 0,13)
			FLU	36	0,901 ± 0,323	

Badanie	Punkt końcowy	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Średnia zmiana nasilenia objawów alergicznych ± SD*	MD (95% CI)*
	nosa	8	MOM	36	1,599 ± 0,290	0,004 (-0,14; 0,15)
			FLU	36	1,595 ± 0,333	
Gupta 2004	Oceniany objaw: katar	4	MOM	36	0,858 ± 0,274	-0,034 (-0,17; 0,10)
			FLU	36	0,892 ± 0,322	
		8	MOM	36	1,442 ± 0,268	-0,026 (-0,17; 0,11)
			FLU	36	1,468 ± 0,333	
Gupta 2004	Oceniany objaw: kichanie	4	MOM	36	0,647 ± 0,273	-0,063 (-0,20; 0,07)
			FLU	36	0,710 ± 0,312	
		8	MOM	36	1,183 ± 0,210	-0,046 (-0,14; 0,05)
			FLU	36	1,229 ± 0,204	

* oszacowania wnioskodawcy

Nie zaobserwowano IS różnic w zakresie wpływu na występowanie objawów nosowych łącznie i w podziale na poszczególne objawy pomiędzy terapią MOM i FLU.

Średnia liczba dni wolnych od objawów

W próbie klinicznej Mandl 1997 oceniano średnią liczbę dni wolnych od objawów, definiowaną jako dni, w których łączna ocena objawów nosowych wynosiła 0.

Tabela 22. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mandl 1997- średnia liczba dni wolnych od objawów

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia liczba dni	MD (95% CI)	Wartość p
Mandl 1997	Średnia liczba dni wolnych od objawów	MOM	181	10	-1* (bd)	bd
		FLU	183	11		

*obliczenia własne analityków Agencji; bd – brak danych

Średni odsetek dni wolnych od objawów był porównywalny w grupie MOM i FLU i wynosił odpowiednio 10 i 11 dni. Autorzy badania nie podali informacji, czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

Ogólny stan pacjenta

W próbie klinicznej Mandl 1997 oceniano średnią procentową poprawę ocenianego przez lekarzy ogólnego stanu pacjentów po: 8, 15 i 29 dniach, po 8, 12 tygodniach, 3 miesiącach terapii oraz po 1 tygodniu od zakończenia leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki IS. Dane przedstawiono w publikacji w formie wykresu, w związku z czym odczytanie wartości nie było możliwe, ponadto brak wystarczającej liczby danych do przeprowadzenia samodzielnej analizy statystycznej.

Tabela 23. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mandl 1997 – ogólny stan pacjenta w ocenie lekarza

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia poprawa [%]	Wartość p
---------	---------------	-------------	---	---------------------	-----------

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia poprawa [%]	Wartość p
Mandl 1997 (w ocenie lekarza)	ogólny stan pacjenta w ocenie lekarz	MOM	181	55*	<0,04**
		FLU	183	45*	

Bd – brak danych * dane odczytane z wykresu przez wnioskodawcę, ** w AKL wnioskodawca przedstawił wartość p jako równą 0,04, gdzie zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji wartość p wynosi < 0,04.

Średnia procentowa poprawa ocenianego przez lekarzy ogólnego stanu pacjentów wynosiła dla grupy MOM 55%, a dla grupy FLU 45%. Autorzy badania podali informację, że różnica między grupami MOM i FLU była istotna statystycznie ($p < 0,04$) w 8 i 12 tygodniu leczenia, a także na koniec badania.

Ocena skuteczności leczenia dokonana przez pacjenta

Na koniec badania Gupta 2004 pacjenci oceniali skuteczność zastosowanego leczenia w kontroli objawów nosowych. Zastosowano 5-stopniową skalę, w której 0 oznaczało pogorszenie objawów, 1 – brak kontroli nad objawami, 2 – słabą kontrolę nad objawami, 3 – znaczną kontrolę nad objawami, a 4 oznaczało całkowitą kontrolę nad objawami.

Tabela 24. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Gupta 2004 – ocena skuteczności leczenia dokonana przez pacjenta

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
Gupta 2004	Spotęgownienie objawów	MOM	36	0 (0)	-	-
		FLU	36	0 (0)		
Gupta 2004	Brak kontroli nad objawami	MOM	36	3 (8)	0,73 (0,15; 3,51)	0,69
		FLU	36	4 (11)		
Gupta 2004	Słaba kontrola objawów	MOM	36	5 (14)	1,29 (0,32; 5,26)	0,72
		FLU	36	4 (11)		
Gupta 2004	Znaczna kontrola objawów	MOM	36	16 (44)	0,89 (0,35; 2,26)	0,81
		FLU	36	17 (47)		
Gupta 2004	Całkowita kontrola objawów	MOM	36	12 (33)	1,14 (0,42; 3,06)	0,80
		FLU	36	11 (31)		

W odniesieniu do wyników oceny skuteczności leczenia dokonywanej przez pacjentów nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy terapią MOM i FLU.

Konieczność zastosowania leczenia doraźnego

W badaniu Gupta 2004 i Mandl 1997 oceniono również konieczność stosowania leczenia dodatkowego w postaci leków przeciwhistaminowych. W badaniu Mandl 1997 wyniki przedstawiono jako odsetki pacjentów, którzy stosowali podczas badania leczenie doraźne, natomiast w badaniu Gupta 2004 jako średnią liczbę zastosowanych tabletek leku na tydzień.

Tabela 25. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Mandl 1997 – odsetki pacjentów stosujących leczenie doraźne

Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)*	Wartość p
Mandl 1997	MOM	181	98* (54)	0,90 (0,58; 1,39)	p=0,6**
	FLU	183	104* (57)		

*oszacowania wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych ** oszacowania własne Agencji

Oszacowany iloraz szans dla ocenianego punktu końcowego wynosi OR = 0,90 (95% CI: 0,58; 1,39). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 26. Wyniki analiz skuteczności terapii MOM vs FLU na podstawie Gupta 2004 – średnia liczba tabletek leku zastosowana na tydzień (leczenie doraźne).

Badanie	Okres badania [tygodnie]	Interwencja	N	Zmiana liczby tab./tydz. względem <i>baseline</i> [średnia ± SD]*	MD (95% CI)*
Gupta 2004	4	MOM	36	3,129 ± 0,778	-0,068 (-0,44; 0,30)
		FLU	36	3,197 ± 0,832	
	8	MOM	36	4,231 ± 0,884	-0,086 (-0,50; 0,33)
		FLU	36	4,317 ± 0,904	

Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy MOM i FLU zarówno po 4, jak i po 8 tygodniach leczenia.

Populacja pacjentów dorosłych z polipami nosa – analiza porównania pośredniego

Przeprowadzono odrębne porównania pośrednie dla flutykazonu w formie sprayu (na podstawie 2 badań RCT porównujących FLU z PLC) i kropli do nosa (2 badania RCT FLU vs PLC) z mometazonem (3 badania RCT MOM vs PLC). W przypadku wyników z więcej niż jednego badania dla danej interwencji w danym punkcie końcowym dokonano ich metaanalizy.

W wyniku porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo) nie uzyskano wyników świadczących o istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w jakimkolwiek punkcie końcowym.

Tabela 27. Analiza skuteczności MOM vs FLU we wskazaniu leczenia polipów nosa - porównanie pośrednie

Badania	Punkt końcowy	Wynik badań <i>head-to-head</i> / metaanaliza (MD/OR (95% CI))		Wynik porównania pośredniego MOM vs FLU – MD/OR (95% CI)
		MOM vs PLC	FLU vs PLC	
MOM vs FLU w formie sprayu				
MOM vs PLC: Small 2005; Stjärne 2006a	Niedrożność nosa	MD: -0,30 (-0,46; -0,14)	MD: -0,48 (-0,85; -0,11)	MD: 0,18 (-0,22; 0,58)
FLU vs PLC: Jankowski 2009				
MOM vs PLC: Small 2005; Stjärne 2006a	PNIF [l/min]	MD: 19,64 (11,31; 27,97)	MD: 24,47 (11,2; 37,82)	MD: -4,83 (-20,57; 10,90)
FLU vs PLC: Jankowski 2009; Lund 1998				
MOM vs PLC: Small 2005	Ocena węchu	MD: -0,28 (-0,45; -0,11)	MD: -0,37 (-0,59; -0,15)	MD: 0,09 (-0,19; 0,37)
FLU vs PLC: Jankowski 2009				
MOM vs PLC: Small 2005; Stjärne 2006a	Ocena kataru	MD: -0,22 (-0,33; -0,10)	MD: -0,25 (-0,44; -0,06)	MD: 0,03 (-0,19; 0,25)

Badania	Punkt końcowy	Wynik badań <i>head-to-head</i> / metaanaliza (MD/OR (95% CI))		Wynik porównania pośredniego MOM vs FLU – MD/OR (95% CI)
		MOM vs PLC	FLU vs PLC	
FLU vs PLC: Jankowski 2009				
MOM vs FLU w formie kropli				
MOM vs PLC: Stjärne 2006b	Ocena polipów	OR: 1,95 (1,19; 3,20)	OR: 1,92 (0,95; 3,91)	OR: 1,01 (0,43; 2,41)
FLU vs PLC: Penttila 2000; Keith 2000				
MOM vs PLC: Stjärne 2006b	Niedrożność nosa	OR: 3,30 (2,01; 5,40)	OR: 3,87 (2,09; 7,19)	OR: 0,85 (0,39; 1,88)
FLU vs PLC: Penttila 2000; Keith 2000				
<u>Dawkowanie QD</u> MOM vs PLC: Small 2005; Stjärne 2006a	PNIF [l/min]	MD: 19,51 (10,15; 28,88)	MD: 34,42 (-0,49; 69,34)	MD: -14,91 (-51,06; 21,24)
<u>Dawkowanie QD</u> FLU vs PLC: Penttila 2000; Keith 2000				
<u>Dawkowanie BID</u> MOM vs PLC: Small 2005; Stjärne 2006a				
<u>Dawkowanie BID</u> FLU vs PLC: Penttila 2000				
MOM vs PLC: Stjärne 2006b	Ocena kataru	OR: 1,99 (1,24; 3,19)	OR: 2,11 (0,92; 4,82)	OR: 0,94 (0,36; 2,45)
FLU vs PLC: Penttila 2000				

PNIF – przepływ powietrza w obrębie nosa; QD – raz dziennie; BD – dwa razy dziennie.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

- sezonowym nieżytem nosa – abstrakt Filipovic 2007;
- całorocznym nieżytem nosa – Mandl 1997 2006, Gupta 2004, NCT00783224.

Populacja pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa

Zdaniem autorów badania profil bezpieczeństwa w badaniu Filipovic 2007 porównywany był na podstawie zdarzeń niepożądanych obserwowanych w trakcie badania. Jak podają autorzy abstraktu, obie zastosowane interwencje (MOM i FLU) są dobrze tolerowane (z uwagi na brak danych liczbowych nie jest możliwe zweryfikowanie powyższego wniosku z analizy).

Populacja pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa

W badaniu Gupta 2004 oceniano profil bezpieczeństwa terapii. Podczas trwania badania nie odnotowano żadnego przypadku zgonu i żaden ze zgłoszonych AE nie prowadził do przerwania badania.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony ogółem

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
---------	---------------	-------------	---	-------	-------------	-----------

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
Mandl 1997	Zgony ogółem	MOM	181	0 (0)	-	-
		FLU	183	0 (0)		
Gupta 2004		MOM	36	0 (0)	-	
		FLU	36	0 (0)		

W badaniu Mandl 1997 i Gupta 2004 oceniano profil bezpieczeństwa terapii. Podczas trwania badania nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W badaniu Gupta 2004 żadne ze zgłoszonych AE nie prowadziło do przerwania badania.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa – przerwanie leczenia

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
Mandl 1997	Przerwanie leczenia ogółem	MOM	181	16 (9)	0,71 (0,36; 1,40)	0,32
		FLU	183	22 (12)		
Mandl 1997	Przerwanie leczenia z powodu AEs	MOM	181	3 (1)	0,75 (0,17; 3,42)	0,71
		FLU	183	4 (2)		
Mandl 1997	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia	MOM	181	4 (2)	0,67 (0,18; 2,40)	0,54
		FLU	183	6 (3)		

Zdarzenia niepożądane ogółem przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa - Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz z poszczególnych powodów

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
NCT00783224	SAEs ogółem	MOM	143	0 (0)	0,13 (0; 6,77)*	0,32
		FLU	142	1 (1)		
Mandl 1997	AEs ogółem	MOM	181	60 (33)	0,80 (0,52; 1,23)	0,31
		FLU	183	70 (38)		
NCT00783224^		MOM	143	11 (8)	2,88 (0,89; 9,25)	
		FLU	142	4 (3)		
Mandl 1997	Krwawienie z nosa	MOM	181	30 (17)	0,94 (0,54; 1,62)	0,82
		FLU	183	32 (17)		
Gupta 2004		MOM	36	1 (3)	7,39 (0,15; 372,41)*	
		FLU	36	0 (0)		

Mandl 1997	Bóle głowy	MOM	181	11 (6)	0,63 (0,29; 1,39)	0,25
		FLU	183	17 (9)		
Gupta 2004		MOM	36	1 (3)	7,39 (0,15; 372,41)*	0,32**
		FLU	36	0 (0)		
Mandl 1997	Zapalenie gardła	MOM	181	10 (6)	1,13 (0,45; 2,85)	0,79
		FLU	183	9 (5)		
Mandl 1997	Nieżyt nosa	MOM	181	5 (3)	0,71 (0,22; 2,29)	0,57
		FLU	183	7 (4)		
Mandl 1997	Pieczenie nosa	MOM	181	5 (3)	1,01 (0,29; 3,55)	0,99
		FLU	183	5 (3)		
Mandl 1997	Infekcje wirusowe	MOM	181	5 (3)	5,17 (0,60; 44,69)	0,14
		FLU	183	1 (1)		
Gupta 2004		MOM	36	1 (3)	0,49 (0,04; 5,61)	0,56
		FLU	36	2 (6)		
Mandl 1997	Podrażnienie nosa	MOM	181	4 (2)	0,80 (0,21; 3,05)	0,75
		FLU	183	5 (3)		
Mandl 1997	Kichanie	MOM	181	4 (2)	4,11 (0,46; 37,15)	0,21
		FLU	183	1 (1)		
Mandl 1997	Pogarszający się nieżyt nosa	MOM	181	3 (2)	3,07 (0,32; 29,76)	0,33
		FLU	183	1 (1)		
Mandl 1997	Senność	MOM	181	3 (2)	1,53 (0,25; 9,24)	0,65
		FLU	183	2 (1)		
Mandl 1997	Łzawienie	MOM	181	3 (2)	7,55 (0,78; 73,08)**	0,08
		FLU	183	0 (0)		
Mandl 1997	Kaszel	MOM	181	2 (1)	0,50 (0,09; 2,25)	0,43
		FLU	183	4 (2)		
Mandl 1997	Katar	MOM	181	1 (1)	0,25 (0,03; 2,25)	0,22
		FLU	183	4 (2)		
Mandl 1997	Zawroty głowy	MOM	181	0	0,14 (0,01; 2,18)**	0,16
		FLU	183	2 (1)		
Mandl 1997	Wysypka	MOM	181	0 (0)	0,14 (0,01; 2,18)**	0,16
		FLU	183	2 (1)		

* obliczono metodą Peto przez wnioskodawcę ** oszacowania własne Agencji ^ zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy terapią MOM i FLU. Odsetki występowania działań niepożądanych z poszczególnych przyczyn w grupie chorych otrzymujących MOM i FLU były zbliżone.

Populacja pacjentów z sezonowym i całorocznym alergicznym nieżytem nosa MOM vs BUD

Tabela 31 Wyniki analizy bezpieczeństwa - różnice średnich zmian w ocenie szybkości wzrostu kończyny dolnej ocenianego w okresie 2-tygodniowym leczenia.

Badanie	Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)^, p
Agertoft 1999	Szybkości wzrostu kończyny dolnej	2 tygodnie	MOM 100 µg	22	1,16 (0,67)	0,44 (0,04; 0,83), 0,033
			BUD 400 µg	22	0,73 (0,61)	

^awynik obliczony przez autorów badania. Badanie opisane przez wnioskodawcę w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Uzyskano IS różnicę w ocenie szybkości wzrostu kończyny dolnej w okresie 2-tygodniowym leczenia na korzyść MOM.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane oceniane w okresie 2-tygodniowym leczenia.

Badanie	Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
Agertoft 1999	AEs ogółem	2 tygodnie	MOM 100 µg	22	10 (45)	1,00 (0,31; 3,28)	-
			BUD 400 µg	22	10 (45)		

Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w ocenie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem.

Populacja pacjentów dorosłych z polipami nosa

W wyniku porównania pośredniego bezpieczeństwa MOM vs FLU przez wspólny komparator (placebo) nie uzyskano wyników świadczących o istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w jakimkolwiek punkcie końcowym.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa MOM vs FLU u pacjentów z polipami nosa - porównanie pośrednie

Badania	Punkt końcowy	Wynik badań <i>head-to-head</i> / metaanaliza (OR (95% CI))		Wynik porównania pośredniego MOM vs FLU – OR (95% CI)
		MOM vs PLC	FLU vs PLC	
MOM vs FLU w formie sprayu				
MOM vs PLC: Stjärne 2006b	Zdarzenia niepożądane ogółem	1,81 (1,14; 2,87)	4,46 (0,67; 32,36)	0,39 (0,05; 2,48)
FLU vs PLC: Lund 1998				
MOM vs PLC: Stjärne 2006b	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	1,53 (0,81; 2,87)	0,12 (0,00; 6,14)	5,66 (0,19; 166,9)
FLU vs PLC: Lund 1998				
MOM vs PLC: Small 2005; Stjärne 2006b	Utrata pacjentów z badania ogółem	0,41 (0,26; 0,66)	0,54 (0,08; 3,53)	0,77 (0,11; 5,39)
FLU vs PLC: Lund 1998				
MOM vs PLC: Small 2005; Stjärne 2006a, Stjärne 2006b	Utrata pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia	0,28 (0,14; 0,54)	0,50 (0,06; 4,00)	0,55 (0,06; 4,90)
FLU vs PLC: Lund 1998				

Badania	Punkt końcowy	Wynik badań <i>head-to-head</i> / metaanaliza (OR (95% CI))		Wynik porównania pośredniego MOM vs FLU – OR (95% CI)
		MOM vs PLC	FLU vs PLC	
MOM vs FLU w formie kropli				
MOM vs PLC: Stjärne 2006b	Zdarzenia niepożądane ogółem	1,81 (1,14; 2,87)	1,50 (0,57; 3,89)	1,20 (0,41; 3,53)
FLU vs PLC: Penttila 2000; Keith 2000				
MOM vs PLC: Stjärne 2006b	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	1,53 (0,81; 2,87)	1,43 (0,55; 3,76)	1,06 (0,34; 3,37)
FLU vs PLC: Keith 2000				
MOM vs PLC: Stjärne 2006b	Krwawienie z nosa	3,63 (1,42; 9,28)	5,31 (1,47; 19,16)	0,68 (0,14; 3,36)
FLU vs PLC: Penttila 2000; Keith 2000				
MOM vs PLC: Stjärne 2006b	Infekcja górnych dróg oddechowych	1,51 (0,89; 2,55)	1,63 (0,67; 3,93)	0,92 (0,33; 2,60)
FLU vs PLC: Penttila 2000; Keith 2000				
<u>Dawkowanie QD</u> MOM vs PLC: Small 2005; Stjärne 2006a, Stjärne 2006b	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	0,36 (0,10; 1,24)	0,14 (0,02; 0,81)	2,54 (0,30; 21,65)
<u>Dawkowanie QD</u> FLU vs PLC: Penttila 2000; Keith 2000				
<u>Dawkowanie BID</u> MOM vs PLC: Small 2005; Stjärne 2006a				
<u>Dawkowanie BID</u> FLU vs PLC: Penttila 2000		0,79 (0,22; 2,81)	2,04 (0,18; 23,35)	0,39 (0,02; 6,02)

BID – dwa razy dziennie, QD – raz dziennie

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił dane dotyczące biodostępności (niska biodostępność leku związana jest z mniejszym oddziaływaniem na ogół systemu, co skutkuje lepszym profilem bezpieczeństwa)¹²:

Zgodnie z przedstawionymi informacjami przez wnioskodawcę mometazon cechuje się niższą biodostępnością względem innych donosowych kortykosteroidów (cyklezonid, flutykazon, triamcynolon, budezonid, beklometazon, flunizolid).

Szczegółowe dane znajdują się w rozdz. 11.2.1 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

Wnioskodawca odnalazł trzy opracowania wtórne dotyczące efektywności klinicznej donosowych glikokortykosteroidów stosowanych w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Główne wnioski płynące z przeglądu systematycznego Schäfer 2011, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo substancji czynnych: deksametazonu, budezonidu, propionianu flutykazonu, furoinianu flutykazonu, furoinianu mometazonu, flunizolidu, triamcynolonu, dipropionianu beklometazonu, były następujące:

¹ Postuła M., Tarchalska-Kryfska B. Bezpieczeństwo gl kokortykosteroidów donosowych. Magazyn Otolaryngologiczny 2008. Wydanie specjalne; 2-14

² Samoliński B, Nowicka A, Wojas O, Lipiec A, Krzych-Fałta E, Tomaszewska A: Intranasal glucocorticosteroids - not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. Otolaryngol Pol. 2014 Mar-Apr;68(2):51-6

- najwyższa skuteczność cechuje budezonid, następnie furoinian mometazonu i triamcynolon,
- najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa wykazuje furoinian mometazonu, następnie triamcynolon i propionian flutykazonu, najbardziej niekorzystny – budezonid,
- najwyższy indeks terapeutyczny, świadczący o wysokiej skuteczności i najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa, charakteryzuje furoinian mometazonu.

W przeglądzie Herman 2007 wykazano natomiast, iż glikokortykosteroidy donosowe (budezonid, propionian flutykazonu, furoinian mometazonu oraz triamcynolon) są efektywną i bezpieczną formą terapii. Opracowanie wtórne Yawn 2006 również wykazało bezpieczeństwo produktów leczniczych badanych w publikacji Herman 2007.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego opracowania wtórnego w zakresie wskazania leczenia polipów błony śluzowej nosa u pacjentów dorosłych.

Wyniki strategii nie zidentyfikowały innych opracowań dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej.

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

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w oparciu o dane zawarte w ChPL. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Nasometin, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA), aktualnych na dzień 24 września 2015 r. na których nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej substancji. W dniu 15 stycznia 2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w wyniku którego nie odnaleziono żadnych komunikatów.

Zgodnie z ChPL Nasometin podczas stosowania leku dochodzi do bardzo częstego ($\geq 1/10$) występowania 1 działania niepożądanego jak krwawienie z nosa (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa). Do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Nasometin należą: zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych (notowane niezbyt często przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa), ból głowy, krwawienie z nosa, odczucie pieczenia w nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, owrzodzenie błony śluzowej nosa, podrażnienie gardła (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa).

U dzieci i młodzieży częstość działań niepożądanych odnotowano w badaniach klinicznych np. krwawienie z nosa (6%), ból głowy (3%), podrażnienie nosa (2%) i kichanie (2%) była porównywalna z placebo.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, wnioskodawca włączył randomizowane badanie kliniczne Agertoft 1999, które zostało opisane w niniejszym opracowaniu w ramach głównej analizy głównej. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdziale 4.3. Komentarz Agencji.

4.3. Komentarz Agencji

Ocenę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych. Należy mieć na uwadze, że objawy towarzyszące polipom nosa takie jak: zatkanie/zator nosa, utrata zapachu, mogą mieć istotny wpływ na jakość życia pacjentów (Stjärne 2007).

Całkowita ocena objawów (ang. *total symptom score*), całkowite zużycie leków (ang. *total medication score*), ocena pojedynczych objawów (ang. *individual symptom scores*), jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia przy użyciu zwalidowanego kwestionariusza (ang. *health related Quality of Life (HRQoL)*), dni wolne od objawów choroby (ang. *symptom free days*), objaw mierzony za pomocą skali analogowej VAS, poprawa stanu zdrowia pacjenta w ocenie lekarza i pacjenta stanowią istotne punkty końcowe w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (EMA 2008).

Ograniczeniem przedłożonej analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących interwencje ocenianą z flutykazonem we wskazaniu polipy nosa oraz z budezonidem w każdym z ocenianych wskazaniach. Ponadto brak jest badań dla populacji określonej wnioskiem, tj. od 3 roku życia w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa. Wnioskodawca ostatecznie przeprowadził porównanie pośrednie, poprzez odnalezienie badań klinicznych w których zestawiane są technologie w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo). Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę Buchera.

W opinii Agencji wnioskodawca bezzasadnie pominął badanie Agertoft 1999 w analizie głównej (zakwalifikowane do analizy dodatkowej). Wnioskodawca nie był konsekwentny w selekcji badań na podstawie pełnych tekstów odnośnie przyjętych kryteriów włączenia i wykluczenia w zakresie ocenianych punktów końcowych. Zarówno ocena profilu skuteczności jak i bezpieczeństwa stanowiły kryterium włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Na etapie selekcji badań odrzucone zostało badanie Agertoft 1999 jako niespełniające kryterium włączenia do przeglądu głównego z uwagi na brak oceny skuteczności w tym badaniu, włączył natomiast badanie Mak 2013 (sezonowy alergiczny nieżyt nosa w populacji dzieci) pomimo braku przeprowadzonej oceny profilu bezpieczeństwa w tym badaniu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy. Uwzględniono także informacje zawarte w uzupełnieniach do analizy przedstawionych w odpowiedzi na uwagi Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Interwencje

Mometazon (Nasometin) w postaci aerozolu do nosa.

Propionian flutykazonu w postaci aerozolu lub kropli do nosa.

Budezonid w postaci aerozolu do nosa (komparator wskazany przez wnioskodawcę jako dodatkowy, uwzględniony w uzupełnieniach analiz).

Perspektywa

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

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Horyzont czasowy

Dla porównania z flutykazonem (zgodny z czasem obserwacji badań klinicznych lub wybrany na podstawie ChPL flutykazonu):

- Subpopulacja w wieku ≥ 12 lat
 - Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: 21 dni.
 - Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa: 84 dni.
- Subpopulacja w wieku 3–11 lat
 - Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: 21 dni.
 - Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa: 28 dni.
- Populacja osób dorosłych
 - Leczenie polipów nosa:
 - 84 dni dla porównania z FLU w postaci aerozolu (na podstawie ChPL Flixonase);
 - 42 dni dla porównania z FLU w postaci kropli (na podstawie ChPL Flixonase Nasule).

Dla porównania z budezonidem (wszystkie wskazania): 30 dni.

Model

Model dostarczony został przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu MS Excel. Ze względu na przyjętą technikę (CMA) uwzględniono w nim jedynie koszty różniące technologii wnioskowanej i komparatorów. Horyzont czasowy dla porównania MOM vs FLU w postaci aerozolu w leczeniu polipów nosa obejmuje 6 tygodni leczenia początkowego i 6 tygodni leczenia podtrzymującego; w przypadku porównania z BUD 30-dniowy horyzont obejmuje 15 dni leczenia początkowego i 15 dni leczenia podtrzymującego. W przypadku pozostałych subpopulacji i wskazań leczenie nie było dzielone na etapy. W związku z brakiem danych przyjęto pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń dotyczących leczenia.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na brak dowodów różnic między porównywanymi interwencjami nie uwzględniano w AE danych dotyczących skuteczności klinicznej.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono jedynie koszty różniące technologii wnioskowanej i komparatorów, tj. koszty samych leków. Dawki ustalono na podstawie ChPL rozważanych produktów leczniczych oraz dawek stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Koszty leczenia mometazonem

Zakładane jest włączenie leku Nasometin do grupy limitowej 196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa i odpłatność na poziomie 50%. Przyjęto cenę zbytu netto wynoszącą [] zł za opakowanie zawierające 140 dawek po 50 µg mometazonu.

Koszty leczenia propionianem flutykazonu

Ceny preparatów flutykazonu zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r. (aktualny na dzień złożenia wniosku). Koszty leczenia oszacowano odrębnie dla wskazań dotyczących leczenia objawów zapalenia błony śluzowej nosa i leczenia polipów nosa jako średnie ważone udziałami poszczególnych preparatów w refundacji na podstawie komunikatów DGL za okres lipiec 2014 r. – czerwiec 2015 r.

Koszty leczenia budezonidem

Oszacowano koszt preparatu Tafen Nasal na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r. (aktualny na dzień złożenia wniosku).

Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęto identyczną użyteczność stanu zdrowia dla wszystkich wskazań i subpopulacji na podstawie publikacji Poole 2014, w którym oceniano użyteczność u pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Dyskontowanie

W związku z horyzontem czasowym analizy nieprzekraczającym roku nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

Parametr		Wartość	Źródło
Stopy dyskontowania kosztów i efektów		nd	-
Horyzont czasowy	MOM vs FLU, sezonowe zapalenie błony śluzowej, pacjenci ≥12 lat	21 dni	Filipovic 2007
	MOM vs FLU, sezonowe zapalenie błony śluzowej, pacjenci 3 - 11 lat		
	MOM vs FLU, całoroczne zapalenie błony śluzowej, pacjenci ≥ 12 lat	84 dni	Mandl 1997

Parametr		Wartość	Źródło
	MOM vs FLU, całoroczne zapalenie błony śluzowej, pacjenci 3 - 11 lat	28 dni	Mak 2013
	MOM vs FLU w aerozolu, polipy nosa	84 dni	ChPL Flixonase
	MOM vs FLU w kroplach, polipy nosa	42 dni	ChPL Flixonase Nasule
	MOM vs BUD	30 dni	założenie własne wnioskodawcy
Współczynnik <i>compliance</i>		100%	wartość przyjęta ze względu na brak danych
Dobowa dawka MOM w leczeniu zapalenia błony śluzowej u osób w wieku ≥ 12 lat		200* μg	ChPL Nasometin, Fanipos, Flixonase, Flixonase Nasule, dawkowanie w badaniach włączonych do analizy klinicznej
Dobowa dawka MOM w leczeniu zapalenia błony śluzowej u osób w wieku 3 - 11 lat		100 μg	
Dobowa dawka MOM w leczeniu polipów nosa		200 μg	
Dobowa dawka FLU w leczeniu zapalenia błony śluzowej u osób w wieku ≥ 12 lat		200 μg	
Dobowa dawka FLU w leczeniu zapalenia błony śluzowej u osób w wieku 3 - 11 lat		100 μg	
Dobowa dawka FLU (aerozol) w leczeniu polipów nosa	Leczenie początkowe	400 μg	
	Leczenie podtrzymujące	200 μg	
Dobowa dawka FLU (krople) w leczeniu polipów		400 μg	
Dobowa dawka BUD w leczeniu zapalenia błony śluzowej u osób w wieku ≥ 12 lat	Leczenie początkowe	400 μg	ChPL Tafen Nasal
	Leczenie podtrzymujące	200 μg	
Dobowa dawka BUD w leczeniu zapalenia błony śluzowej u osób w wieku 3–11 lat	Leczenie początkowe	400 μg	
	Leczenie podtrzymujące	200 μg	
Dobowa dawka BUD w leczeniu polipów nosa	Leczenie początkowe	400 μg	
	Leczenie podtrzymujące	200 μg	
Koszty (perspektywa NFZ/perspektywa pacjenta)			
Koszt preparatu Nasometin	p. NFZ	■ zł	założenie wnioskodawcy
	p. pacjenta	■ zł	
Koszt dzienny FLU w leczeniu zapalenia błony śluzowej u pacjentów w wieku ≥ 12 lat	P. NFZ	0,39 zł	Obwieszczenie MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r., komunikaty DGL
	P. pacjenta	0,79 zł	
Koszt dzienny FLU w leczeniu zapalenia błony śluzowej u pacjentów w wieku 3–11 lat	P. NFZ	0,20 zł	
	P. pacjenta	0,39 zł	
Koszt dzienny FLU (aerozol) w leczeniu polipów nosa – leczenie początkowe	P. NFZ	0,79 zł	
	P. pacjenta	1,58 zł	
Koszt dzienny FLU (aerozol) w leczeniu polipów nosa – leczenie podtrzymujące	P. NFZ	0,39 zł	
	P. pacjenta	0,79 zł	
Koszt dzienny FLU (krople) w leczeniu polipów nosa	P. NFZ	0,79 zł	
	P. pacjenta	1,95 zł	
Koszt jednostkowy BUD [zł/ μg]	P. NFZ	0,0009	Obwieszczenie MZ
	P. pacjenta	0,0018	
Użyteczności			
Populacja docelowa		0,956	Poole 2014

*dla porównania MOM vs BUD przyjęto dawkę MOM w wysokości 200 μg w leczeniu początkowym i 100 μg w leczeniu podtrzymującym

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej dla porównania MOM vs FLU

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	MOM	FLU	MOM	FLU
Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, pacjenci w wieku ≥ 12 lat				
Koszt leczenia [zł]		8,25		16,52
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, pacjenci w wieku 3–11 lat				
Koszt leczenia [zł]		4,12		8,26
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, pacjenci w wieku ≥ 12 lat				
Koszt leczenia [zł]		32,98		66,09
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, pacjenci w wieku 3–11 lat				
Koszt leczenia [zł]		5,50		11,02
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie polipów nosa u dorosłych (porównanie z FLU w aerozolu)				
Koszt leczenia [zł]		49,48		99,54
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie polipów nosa u dorosłych (porównanie z FLU w kroplach)				
Koszt leczenia [zł]		32,99		82,07
Koszt inkrementalny [zł]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Nasometin w miejsce flutkazonu jest tańsze w każdym ze wskazań niezależnie od przyjętej perspektywy.

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej dla porównania MOM vs BUD

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	MOM	BUD	MOM	BUD
Leczenie objawów sezonowego alergicznego i całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, pacjenci w wieku ≥ 12 lat				
Koszt leczenia [zł]		7,91		15,83
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie objawów sezonowego alergicznego i całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, pacjenci w wieku 3–11 lat				
Koszt leczenia [zł]		7,91		15,83
Koszt inkrementalny [zł]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	MOM	BUD	MOM	BUD
Leczenie polipów nosa u dorosłych				
Koszt leczenia [zł]		7,91		15,83
Koszt inkrementalny [zł]				

Według oszacowań wnioskodawcy Nasometin jest technologią tańszą od budezonidu w leczeniu zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów poniżej 12 roku życia, lecz droższą w leczeniu zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku ≥ 12 lat oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych.

Należy zaznaczyć, że wyliczenia te opierają się na nieaktualnych cenach leków pochodzących z Obwieszczenia MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

Tabela 36. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy

Wskazanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		
	vs FLU	vs BUD	vs FLU	vs BUD	
Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u osób w wieku ≥ 12 lat	19,20 zł	16,66 zł	19,23 zł	16,66 zł	
Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dzieci w wieku 3 - 11 lat	19,20 zł	cena progowa nieosiągalna	19,23 zł	27,52 zł	
Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa u osób w wieku ≥ 12 lat	19,20 zł	16,66 zł	19,23 zł	16,66 zł	
Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa u dzieci w wieku 3 - 11 lat	19,20 zł	cena progowa nieosiągalna	19,23 zł	27,52 zł	
Polipy nosa u dorosłych	cena progowa nieosiągalna	11,23 zł	vs Flixonase	31,53 zł	11,24 zł
			vs Flixonase Nasule	55,26 zł	

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nasometin, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania propionianu flutykazonu w żadnym ze wskazań, wynosi 19,20 zł z perspektywy NFZ i 19,23 zł z perspektywy wspólnej, a zatem jest wyższa niż wnioskowana cena zbytu netto () zł). Tożsama wartość ceny zbytu netto wnioskowanej technologii w odniesieniu do budezonidu wynosi 11,23 zł z perspektywy NFZ i 11,24 zł z perspektywy wspólnej, jest zatem niższa niż wnioskowana cena zbytu netto.

Należy zaznaczyć, że wyliczenia te opierają się na nieaktualnych cenach leków pochodzących z Obwieszczenia MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r.

W związku z brakiem różnic między mometazonem i flutykazonem w pierwszorzędnym punkcie końcowym randomizowanych badań klinicznych, badań porównujących skuteczność mometazonu i budezonidu w analizowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, w związku z czym powyższy sposób wyznaczenia ceny progowej jest prawidłowy.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Dla porównania MOM vs FLU przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano przyjęcie minimalnej bądź maksymalnej wartości następujących parametrów:

- dziennego kosztu leczenia FLU (analiza jednokierunkowa),

- dawkowania MOM i FLU (analiza wielokierunkowa),

przy czym z perspektywy NFZ koszt leczenia FLU jest niezmienny (koszt μg propionianu flutykazonu jest identyczny dla wszystkich refundowanych preparatów). Żadna z testowanych zmian nie wpłynęła na wnioskowanie. Ponadto z perspektywy NFZ koszt leczenia FLU jest stały. Przyjęty zakres zmienności testowanych parametrów został dobrze uzasadniony.

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla porównania MOM vs BUD.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W pierwotnej analizie dokonano porównania wyłącznie z flutykazonem. W odpowiedzi na uwagi Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono także porównanie z budezonidem.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy nie wykazano różnic między mometazonem i flutykazonem w pierwszorzędnym punkcie końcowym. Wykazano natomiast przewagę mometazonu nad budezonidem w zakresie bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej (do 12. roku życia).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto horyzont tożsamy z okresem obserwacji w badaniach klinicznych. Część z rozpatrywanych wskazań ma charakter przewlekły, co wskazywałoby na zasadność przyjęcia horyzontu dożywotniego. Z drugiej strony brak różnic w efektach zdrowotnych między interwencjami i brak zmienności w czasie kosztów (z wyjątkiem porównania z budezonidem, przy którym uwzględniono odmienne dawkowanie w leczeniu początkowym i podtrzymującym) oznaczają, że przyjęcie dłuższego horyzontu nie wpłynęłoby na wnioskowanie.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na horyzont czasowy krótszy niż rok nie zachodzi konieczność dyskontowania kosztów i efektów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Brak informacji o przeprowadzeniu przeglądu systematycznego.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Analizę wrażliwości przeprowadzono jedynie dla porównania z flutykazonem.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic w skuteczności klinicznej między porównywanymi interwencjami na podstawie wyników analizy klinicznej, w związku z czym przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. W badaniach randomizowanych typu *equivalence* bezpośrednio porównujących mometazon z flutykazonem w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami w pierwszorzędowych punktach końcowych. Nie wykazano ich też w porównaniu pośrednim oceniającym skuteczność tych interwencji w leczeniu polipów nosa. Z kolei w odniesieniu do leczenia niealergicznego zapalenia błony śluzowej nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia.

Dla porównania z budezonidem odnaleziono jedno randomizowane badanie oceniające bezpieczeństwo interwencji u pacjentów pediatrycznych (Agertoft 1999), w którym wykazano przewagę mometazonu w pierwszorzędowym punkcie końcowym. W badaniu tym nie określono typu hipotezy, a w analizie statystycznej wyników nie uwzględniono korekty dla wielokrotnych porównań; w związku z tym jednoznaczne wnioskowanie o różnicach między interwencjami na podstawie tego badania obarczone jest niepewnością, a przyjęcie konserwatywnego założenia o braku różnic wydaje się zasadne.

W związku z powyższym wybór techniki analitycznej przez wnioskodawcę jest prawidłowy.

Poziom odpłatności wnioskowanej technologii

Wnioskodawca zakłada, że Nasometin po objęciu refundacją finansowany byłby przy poziomie odpłatności 50%. Ze względu jednak na to, że wymaga on w części wskazań stosowania przez więcej niż 30 dni (przede wszystkim w całorocznym zapaleniu błony śluzowej nosa i polipach nosa), zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji zakwalifikowanie go do takiego poziomu odpłatności nie jest możliwe. Właściwy poziom odpłatności powinien wynosić 30%. Należy przy tym zaznaczyć, iż niezgodny z zapisami ustawy o refundacji jest też poziom finansowania komparatorów, wynoszący 50%.

Przyjęcie odpłatności na poziomie 30% dla Nasometinu przy zachowaniu odpłatności 50% dla leków zawierających flutykazon zmieniałoby wnioskowanie we wszystkich wskazaniach z wyjątkiem leczenia polipów nosa. Zmiana odpłatności wszystkich produktów w grupie limitowej 196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa nie wpłynęłaby z kolei na wnioski analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Jedynie dane istotne dla wyników analizy to ceny leków oraz ich dawkowanie. Zostały one zaczerpnięte z właściwych źródeł (Obwieszczenia MZ, ChPL i badań klinicznych).

Po dacie złożenia wniosku ukazało się nowe Obwieszczenie MZ (z dn. 23 grudnia 2015 r.), wraz z którym zmieniła się między innymi podstawa limitu finansowania w grupie limitowej 196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa, związana z zaprzestaniem refundacji jednego z preparatów Flixonase będącego do tej pory podstawą. Zmianie uległa też urzędowa cena zbytu części preparatów w tej grupie, w tym stanowiącego nową podstawę limitu preparatu Flixonase Nasule. Zmiany te nie wpływają w istotny sposób na wyniki porównania z budezonidem, jednak w przypadku porównania z flutykazonem zmiana cen leków okazała się w większym stopniu wpływać na wyniki, w związku z czym przedstawiono obliczenia własne Agencji dla tego komparatora w rozdz. 5.3.4 AWA.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników

przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych do modelu. W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mometazonu.

Weryfikacja analityków Agencji nie wykazała błędów w elektronicznej wersji modelu dostarczonej przez wnioskodawcę, jednak weryfikacja ta była możliwa tylko dla porównania z flutykazonem. Dla porównania z budezonidem, przedstawionego w odpowiedzi na uwagi Agencji o niezgodnościach analiz z wymaganiami minimalnymi, wnioskodawca nie dostarczył pliku elektronicznego umożliwiającego weryfikację obliczeń.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą cen części leków w grupie limitowej 196,0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa oraz zmianą podstawy limitu po dacie złożenia wniosku przeprowadzono obliczenia własne dla porównania MOM vs FLU z uwzględnieniem cen leków i podstawy limitu z aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 23 grudnia 2015 r. Aktualne ceny leków podano w rozdz. 6.3.3 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** AWA. Wyniki obliczeń własnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki porównania MOM vs FLU przy cenach leków wg aktualnego Obwieszczenia MZ

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	MOM	FLU	MOM	FLU
Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, pacjenci w wieku ≥ 12 lat				
Koszt leczenia [zł]		7,81		16,48
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, pacjenci w wieku 3–11 lat				
Koszt leczenia [zł]		3,90		8,24
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, pacjenci w wieku ≥ 12 lat				
Koszt leczenia [zł]		31,22		65,92
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, pacjenci w wieku 3–11 lat				
Koszt leczenia [zł]		5,20		10,99
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie polipów nosa u dorosłych (porównanie z FLU w aerozolu)				
Koszt leczenia [zł]		46,83		98,99
Koszt inkrementalny [zł]				
Leczenie polipów nosa u dorosłych (porównanie z FLU w kroplach)				
Koszt leczenia [zł]		31,22		62,43
Koszt inkrementalny [zł]				

Należy zauważyć, że choć w we wskazaniach leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku 3–11 lat oraz leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku 3–11 lat podany w powyżej tabeli koszt inkrementalny wynosi

Powyższa analiza wskazuje zatem, że Nasometin jest opłacalny względem flutykazonu we wszystkich wnioskowanych wskazaniach. Wyznaczenie progowej wartości CZN z perspektywy NFZ nie jest możliwe, ponieważ zgodnie z nową podstawą limitu cena produktu Nasometin przekracza wartość limitu finansowania i dalszej jej zwiększanie nie wpłynęłoby na koszt NFZ (CZN przy której następuje zrównanie z limitem to 17,92 zł). Progowa wartość CZN z perspektywy wspólnej wynosi 19,19 zł we wskazaniach dotyczących zapalenia błony śluzowej nosa, zaś we wskazaniu leczenie polipów nosa wynosi 31,36 zł w porównaniu z FLU w aerozolu i 40,85 zł w porównaniu z FLU w kroplach; są to wartości wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona prawidłowo, a wybór tej techniki analitycznej jest uzasadniony. Wykazano, iż wnioskowana technologia jest tańsza od propionianu flutykazonu we wszystkich wskazaniach oraz od budezonidu w leczeniu objawów zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku 3–11 lat, natomiast droższa od budezonidu w leczeniu pacjentów od 12 roku życia w powyższym wskazaniu oraz w leczeniu polipów nosa. Warto zauważyć, że oszczędności względem budezonidu w leczeniu dzieci poniżej 12. roku życia wynikają z identycznego dawkowania budezonidu niezależnie od wieku pacjenta; w przypadku mometazonu stosowana dawka jest natomiast niższa w młodszej grupie wiekowej niż w grupie starszej.

Zmiana podstawy limitu we wnioskowanej grupie limitowej oraz cen części komparatorów po złożeniu wniosku nie wpływa w znaczący sposób na wyniki analizy względem budezonidu. Wyniki względem flutykazonu uległy pewnej zmianie (koszty obu interwencji są niemal identyczne w przypadku leczenia sezonowego i całorocznego zapalenia błony śluzowej dzieci w wieku 3–11 lat), jednak wnioskowanie na temat opłacalności ocenianej technologii pozostało niezmienione.

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku, w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych.

Perspektywa

- płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta

Horyzont czasowy

W BIA wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy (okres: lipiec 2016 – czerwiec 2018).

Kluczowe założenia

W BIA rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym Nasometin nie jest refundowany ze środków publicznych;
- scenariusz nowy, w którym Nasometin jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych.

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, podstawowym i maksymalnym.

W ramach scenariusza podstawowego wnioskodawca przyjął, że w przypadku wprowadzenia MOM do refundacji nie przejmie on udziałów w rynku BUD, przyjmie natomiast 30% rynku leków refundowanych zawierających FLU.

W ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważano alternatywne przejęcie rynku leków refundowanych po wprowadzeniu refundacji produktów zawierających mometazon (w szczególności produktu Nasometin 140 dawek 50 mcg) – przejęcie wyrażono jako odsetek liczby pacjentów zmieniających terapię z produktów obecnie refundowanych na leczenie mometazonem (MOM):

a) scenariusz minimalny:

- przejęcie 30% rynku refundowanych leków zawierających budezonid (BUD);
- przejęcie 75,25% rynku refundowanych leków zawierających propionian flutykazonu (FLU);

b) scenariusz maksymalny:

- brak wprowadzenia refundowanych odpowiedników dla produktu Nasometin;
- przejęcie 11% rynku refundowanych leków zawierających FLU.

W ramach scenariusza nowego wnioskodawca założył, że w kolejnym Obwieszczeniu MZ (od 1 września 2016 roku) po wprowadzeniu refundacji produktu Nasometin (od 1 lipca 2016 roku) pojawią się tańsze odpowiedniki refundowane dla Nasometin, których obecna cena detaliczna za jednostkę jest mniejsza niż w przypadku

wnioskowanej technologii medycznej. W ramach scenariusz maksymalnego rozważono brak wprowadzenia odpowiedników refundowanych dla produktu Nasometin w rozważanym horyzoncie czasowym.

W niniejszej analizie przyjęto, że produkt Nasometin 60 dawek 50 mcg nie zostanie objęty refundacją, dostępny będzie tylko poza odpłatnością NFZ.

W BIA wnioskodawcy do oszacowania sprzedaży leków z grupy R01A1 – kortykosteroidy donosowe, oraz udziałów w rynku poszczególnych leków wykorzystano dane sprzedażowe IMS dla leków nierefundowanych (dane za okres 06.2013 – 07.2015) oraz dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań leków z grupy limitowej 196.0.

Prognozowany średni roczny udział w rynku poszczególnych leków z grupy kortykosteroidów donosowych wyznaczono w oparciu o logarytmiczną linię trendu dopasowaną do danych dotyczących udziałów w rynku korzystając z danych IMS dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. Założono roczny wzrost łącznej liczby leczonych kortykosteroidami donosowymi na poziomie 10,25% (zgodnie ze wzrostem liczby chorych, jaka miała miejsce w okresie 07.2013 – 06.2015).

Compliance (zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie z zaleconym schematem) przyjęto na poziomie 100%. Wnioskodawca zaznaczył, że ewentualnie przyjęcie niższej wartości *compliance* nie wpływa na wynik inkrementalny analizy (kalkulacja oparta na liczbie pacjentoterapii).

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla minimalnego i maksymalnego scenariusza (względem alternatywnych zmian udziału w rynku leków refundowanych). Nie testowano wpływu zmiany innych parametrów na wyniki analizy.

W BIA wnioskodawcy w celu oszacowania prognozowanej liczby pacjentów („pacjentoterapii” = pacjentów stosujących zalecane dawki leku codziennie przez cały rok, tj. 365 dni) w oszacowaniach przyjęto rzeczywistą dobową dawkę (DD) dla poszczególnych preparatów (tylko w przypadku produktu Flixonase Nasule wartość DD jest różnie z DDD tj. 200 µg DDD i 400 µg DD).

Szczegółowe informacje o sposobie szacowania kosztów w analizowanych scenariuszach przedstawiono przy ocenie AE Wnioskodawcy (*rozdział 5.1.2. AWA*).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Obecnie produkt leczniczy Nasometin nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Nasometin zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 196.0 *Kortykosteroidy do stosowania do nosa* i będzie wydawany pacjentom za odpłatnością 50%.

Ze względu jednak na to, że wymaga on w części wskazań stosowania przez więcej niż 30 dni, zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji zakwalifikowanie go do takiego poziomu odpłatności nie jest możliwe. Właściwy poziom odpłatności powinien wynosić 30%. Należy przy tym zaznaczyć, iż niezgodny z zapisami ustawy o refundacji jest też poziom finansowania komparatorów, wynoszący 50%.

Produkt leczniczy Nasometin, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji zakwalifikowanie go do takiego poziomu odpłatności nie jest możliwe. Nie spełnia także kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej, ponieważ miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (87,50 PLN) i wynosi ok. ■ PLN.

W uzasadnieniu dla włączenia do istniejącej grupy limitowej wnioskodawca wskazał na podobny efekt zdrowotny/terapeutyczny oraz zbliżony zakres wskazań rejestracyjnych wnioskowanej interwencji i aktualnie refundowanych kortykosteroidów donosowych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował populację docelową oddzielnie dla każdego z 3 wskazań. W tym celu wykorzystano dostępne dane epidemiologiczne, dane sprzedażowe (IMS), dane NFZ i wcześniejsze raporty Agencji.

Oszacowanie wielkości populacji leczonej w ramach scenariusza istniejącego i nowego przeprowadzono w oparciu o informacje zawarte w publikacjach dotyczących epidemiologii zapalenia błony śluzowej nosa i polipów nosa. Odsetek chorych z całorocznym i alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zaczerpnięto z polskiego badania epidemiologicznego ECAP. Natomiast odsetek chorych z polipami nosa z publikacji Rostkowska-Nadolska 2014.

W oszacowaniach populacji docelowej przyjęto także, że nie wszyscy chorzy z wnioskowanymi wskazaniami podejmują aktywne leczenie. Na podstawie dostępnych publikacji wnioskodawca założył, że wśród wszystkich chorych aktywne leczenie podejmuje odpowiednio: 30% wszystkich chorych na zapalenie błony śluzowej nosa > 18 r.ż., 40% chorych w wieku 12 - 17 lat oraz 50% chorych w wieku 3 - 13 lat. Konserwatywnie przyjęto, że 100% pacjentów z polipami nosa podejmuje się aktywnego leczenia (brak danych z publikacji).

W wariacie minimalnym i maksymalnym analizy wielkość populacji dla analizowanych lat pozostała niezmienna w stosunku do wariantu podstawowego.

Tabela 39. Parametry uwzględnione podczas szacowania populacji docelowej

Parametr		Wartość	Źródło
Wielkość populacji Polski/ Grupa wiekowa	3-11 lat	2015 – 3 580 317 2016 – 3 584 494 2017 – 3 577 162	Dane GUS – prognoza ludności na lata 2014 – 2050
	12-17 lat	2015 – 2 219 735 2016 – 2 184 572 2017 – 2 172 276	
	≥ 18 lat	2015 – 31 542 691 2016 – 31 535 451 2017 – 31 515 230	
Częstość występowania zapalenia błony śluzowej nosa	6 – 7 lat	37,80%	Badanie ECAP – Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce.
	13 – 14 lat	34,53%	
	≥ 18 lat	36,04%	
Częstość występowania alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa	6 – 7 lat	23,61%	Badanie ECAP – Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce.
	13 – 14 lat	24,57%	
	≥ 18 lat	21,01%	
Częstość występowania polipów nosa		min. 1% max. 4% średnia 2,5%	Wcześniejsze raporty Agencji (Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/05/2009) oraz publikacja Rostkowska-Nadolska 2014
Odsetek chorych podejmujących leczenie zapalenia błony śluzowej nosa		30% - dorośli 40% - młodzież 50% - dzieci	Rapiejko 2014, badanie ECAP
Przejmowanie rynku FLU przez MOM	Wariant podstawowy	30%	Założenie wnioskodawcy, na podstawie danych IMS oraz NFZ dotyczących sprzedaży leków na rynku prywatnym
	Wariant minimalny	75,25%	Dane sprzedażowe IMS – wzrost sprzedaży produktów zawierających MOM w okresie 06.2013 – 07.2015
	Wariant maksymalny	11%	Meltzer 2005
Przejmowanie rynku BUD przez MOM	Wariant podstawowy	0%	Założenie wnioskodawcy
	Wariant minimalny	30%	

Parametr	Wartość	Źródło
Wariant maksymalny	0%	

Wnioskodawca w celu oszacowania prognozowanej liczby pacjentów leczonych kortykosteroidami donosowymi, wykorzystał dane sprzedażowe IMS dla poszczególnych preparatów stosowanych w populacji docelowej. W pierwszym roku refundacji wyznaczono łączną liczbę osób w oparciu o logarytmiczną linię trendu (średnia dla okresu 07. 2016 – 06. 2017) dopasowaną do danych o liczbie pacjentów leczonych kortykosteroidami donosowymi w okresie 06. 2013 – 07. 2015. Założono, że roczny wzrost łącznej liczby leczonych kortykosteroidami donosowymi będzie na poziomie 10,25%, na podstawie zmiany procentowej otrzymanej w ramach oszacowań pacjentoterapii leczonych poszczególnymi lekami w okresie 07. 2013 – 06. 2015.

W ramach scenariusza „istniejącego” udział w rynku poszczególnych leków wyznaczono na podstawie prognozowanych średnich rocznych udziałów w rynku w oparciu o logarytmiczną linię trendu dopasowaną do danych, dotyczących udziałów w rynku w okresie 06. 2013 – 07. 2015, zakładając stabilizację w zakresie wzrostu sprzedaży leków zawierających mometazon.

W ramach scenariusza „nowego” założono, że Nasometin przejmie 30% rynku refundowanych leków zawierających FLU (odsetek równy sprzedaży leków z grupy 196.0 na rynku prywatnym na podstawie danych sprzedażowych IMS oraz danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań poszczególnych leków). Wnioskodawca założył, że Nasometin nie przejmie udziałów od BUD ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków we wnioskowanej populacji docelowej. W ramach analizy scenariusza minimalnego rozważono 30% przejęcie rynku leków refundowanych zawierających BUD.

Wnioskodawca założył, że po objęciu leku Nasometin refundacją po dwóch miesiącach na liści leków refundowanych znajdą się odpowiedniki dla technologii wnioskowanej, których cena detaliczna za jednostkę będzie mniejsza niż w przypadku leku Nasometin. W ramach scenariusza maksymalnego rozważano brak wprowadzenia odpowiedników refundowanych dla produktu Nasometin w analizowanym horyzoncie czasowym.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty technologii wnioskowanej;
- koszty kortykosteroidów donosowych refundowanych we wnioskowanych wskazaniach;
- koszty kortykosteroidów donosowych dostępnych na rynku prywatnym.

W BIA wnioskodawcy przyjęto założenie, iż pozostałe koszty związane z leczeniem nieżyty nosa i polipów w analizowanych populacjach nie są kosztami różniącymi i w związku z tym nie wpływają na wnioskowanie analizy (koszty diagnostyki, opieki nad pacjentem oraz leczenia działań niepożądanych).

Koszty furoinianu mometazonu

Z uwagi na fakt, że Nasometin dostępny jest w ramach importu równoległego, wnioskodawca uwzględnił koszty leku z importu w scenariuszu istniejącym na podstawie serwisu *Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia*.

Tabela 40. Ceny za opakowanie produktu Nasometin dostępnego na rynku prywatnym

Produkt	Cena detaliczna	Cena za DDD
NASOMETIN AEROS. NASAL 0,05 mg 140*	31,98 PLN	0,91
NASOMETIN FF8 - AEROS.NASAL 0,05 mg 140*	30,97 PLN	0,88
NASOMETIN DLF - AEROS.NASAL 0,05 mg 140*	32,02 PLN	0,91

* Nasometin dostępny w ramach importu równoległego

Koszt wnioskowanej technologii lekowej został oszacowany na podstawie ceny zbytu netto za opakowanie przekazanej przez wnioskodawcę. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Koszty produktu Nasometin uwzględnione w BIA Wnioskodawcy [PLN]

Prezentacja	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ	Wysokość dopłaty pacjenta
Nasometin, aerosol do nosa, zawiesina 50 µg/dawkę			50%		

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Koszty refundowanych kortykosteroidów

Koszt poszczególnych produktów z grupy limitowej 196.0 wnioskodawca przyjął na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień złożenia wniosku tj. z dnia 26 sierpnia 2015 r. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Ceny opakowania kortykosteroidów donosowych uwzględnionych w BIA wnioskodawcy [PLN] – rynek leków refundowanych

Prezentacja	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ	Wysokość dopłaty pacjenta
Tafen Nasal, aerosol do nosa, zawiesina, 0,05 mg/dawkę, 1 poj. a 200 daw.	17,59	17,59	50%	8,79	8,80
Fanipos, aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę, 1 poj. a 120 daw.	23,56	23,56	50%	11,78	11,78
Fanipos, aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę, 1 poj. a 120 daw.	23,56	23,56	50%	11,78	11,78
Flixonase, aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę, 1 poj. a 120 daw. (10 ml)	26,67	23,56	50%	8,67	14,89
Flixonase, aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę, 1 poj. a 120 daw. (10 ml)	23,6	23,56	50%	11,74	11,82
Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg, 28 poj.*	54,71	17,59	50%	8,79	8,80

Koszty kortykosteroidów donosowych dostępnych na rynku prywatnym

Z uwagi na liczne produkty dostępne na rynku leków nieobjętych refundacją, w tabeli przedstawiono zakres cen za opakowanie kortykosteroidów (min. – max.) dla poszczególnych substancji czynnych, zgodnie z informacjami przedstawionymi w BIA wnioskodawcy. Wnioskodawca informacje o cenie detalicznej zaczerpnął z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku.

Tabela 43. Ceny opakowania kortykosteroidów donosowych uwzględnionych w BIA wnioskodawcy [PLN] – rynek leków nier refundowanych

Produkt	Cena detaliczna (min. – max)	Cena za DDD (min. – max)
Mometasone*	20,60 – 48,17	0,59 – 1,48
Fluticasone	21,35 – 54,71	0,79 – 1,95
Fluticasone Furoate	35,21	1,34
Budesonide	18,96 – 41,58	0,35 – 1,37
Azelastine + fluticasone	97,31	3,89
Beclometasone	21,27	0,88

* Pominięto preparaty Nasometin dostępne w ramach importu równoległego. Wnioskodawca założył, że po wprowadzeniu refundacji produktu Nasometin ze względu na znaczące obniżenie ceny detalicznej zakup leku w ramach importu równoległego nie będzie opłacalny.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (2016)	II rok (2017)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	14 264 094	14 249 283
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	14 264 094	14 249 283

*Wielkości populacji pacjentów z wskazaniem określonym we wniosku w BIA jest tożsama z wie kością populacji docelowej, z uwagi na fakt iż wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym.

** Wnioskodawca oszacował, że Nasometin w roku 2015 (czyli przed ewentualnym objęciem refundacją) był stosowany przez 54 638 pacjentów (obliczono liczbę „pacjentoterapii” zdefiniowaną, jako liczba teoretycznych pacjentów stosujących średnio 1 DD codziennie przez 365 dni).

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant podstawowy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe*	13 718 676	15 125 152
Koszty sumaryczne	13 718 676	15 125 152
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe*	11 926 958	13 647 794
Koszty sumaryczne	19 266 989	20 812 022
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe*	-1 791 718	-1 477 358
Koszty sumaryczne	5 548 314	5 686 870

* Aktualnie refundowane kortykosteroidy donosowo: Tafen Nasal, Fanipos, Flizonase, Flixonase Nasule

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nasometin w wariantcie prawdopodobnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 5,5 mln zł w pierwszym roku oraz o ok. 5,7 mln zł w drugim roku finansowania.

Wprowadzenie refundacji produktu Nasometin spowoduje ograniczenie wydatków na aktualnie refundowane kortykosteroidy stosowane donosowo.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie liczebności populacji zostało przeprowadzone na podstawie danych z publikacji oraz polskiego badania epidemiologicznego. Następnie konserwatywnie ją zaniżono do pacjentów, którzy <i>de facto</i> podejmuje się aktywnego leczenia.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2 letni horyzont, zgodny z wytycznymi Agencji (pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją leku na okres 2 lat).
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?	?	Wejście w życie Obwieszczenia MZ z dn. 23.12.2015 r., aktualnego od dnia 1 stycznia 2016 r., (po dacie złożenia wniosku) wiąże się z następującymi zmianami względem wykorzystanego przez wnioskodawcę wykazu z dnia 26.08.2015 r.: <ul style="list-style-type: none"> - zmiana podstawy limitu w grupie limitowej 196.0 (wnioskodawca za podstawę obliczeń przyjął lek Fanipos wyznaczający limit na poziomie 23,56 PLN, a obecnie podstawę limitu stanowi Flixonase Nasule z limitem 41,62 PLN) - usunięcie z listy leków refundowanych leku produktu leczniczego Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę EAN: 5909990294817 Poziomy odpłatności nie uległy zmianie. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdziale 6.3.3 <i>Obliczenia własne Agencji</i>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z otrzymanymi przez Agencję opiniami ekspertów klinicznych objęcie leku Nasometin, nie spowoduje znaczącej zmiany w udziale rynku leków refundowanych z grupy gl kokortykosteroidów. Zmiany w analizowanym rynku wnioskodawca oparł na danych sprzedażowych. Wzrost sprzedaży refundowanych gl kokortykosteroidów, uzasadniono zmianą na rynku leków dot. sprzedaży glikortykosteroidów dotychczas nierefundowanych (na podstawie danych IMS, zaobserwowano wyraźny wzrost w sprzedaży wśród kortykosteroidów donosowych zawierających furoinian mometazonum. Zmiana sprzedaży została uwzględniona przez wnioskodawcę w scenariuszu nowym, przyjmując zwiększenie rynku refundowanych glikokortykosteroidów o ponad 77%) .
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca oparł twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży na danych NFZ oraz w oparciu o badania rynkowe, doświadczenia sprzedażowe i dotychczasowy rozwój rynku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zgodnie z informacjami przekazanymi wraz z wnioskiem refundacyjnym, wielkość dostaw preparatu Nasometin w pierwszym, drugim i trzecim roku obowiązywania decyzji wyniesie 550 000 opakowań/rok, co pokryje 37% z populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE	Szczegółowy komentarz w rozdz. 6.1.1. <i>Opis modelu wnioskodawcy</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Nasometin zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa i będzie wydawany pacjentom za odpłatnością 50%. W uzasadnieniu dla włączenia do istniejącej grupy limitowej wnioskodawca wskazał, na podobny efekt zdrowotny/terapeutyczny oraz zbliżony zakres wskazań rejestracyjnych wnioskowanej interwencji a aktualnie refundowanych kortykosteroidów donosowych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W BIA wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy wrażliwości, w której testowano by wpływ zmian niepewnych założeń (tj. np. odsetek chorych stosujących poszczególne dawki). Przeprowadzono jedynie analizę scenariuszy skrajnych, która badała wpływ zmian udziałów w rynku poszczególnych kortykosteroidów donosowych po wprowadzeniu leku Nasometin do refundacji.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia BIA według Wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń związanych z analizą wpływu na budżet.

Ograniczenia BIA według analityków AOTMiT

W opinii Agencji oszacowana populacja docelowa dla wnioskowanego leku, określona na podstawie polskich danych epidemiologicznych jest odpowiednia do analizowanego problemu decyzyjnego.

Brak jest danych dotyczących liczby chorych z nieżytem nosa u chorych od 3 roku życia kwalifikujących się do leczenia wnioskowanym lekiem (założenia co do wielkości populacji docelowej oparto o badania rynkowe, doświadczenia sprzedażowe i dotychczasowy rozwój rynku).

Komentarz znajduje się w rozdziale 3.3. Liczebność populacji docelowej.

Wątpliwość budzi zaproponowana przez wnioskodawcę wysokość odpłatności za lek Nasometin, w przypadku wprowadzenia go na listę leków refundowanych. Zakwalifikowanie go do poziomu odpłatności wynoszącego 50% w opinii Agencji nie jest możliwe.

Komentarz znajduje się w rozdziale 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach BIA przeprowadził jedynie analizę wariantów skrajnych w odniesieniu przejścia rynku refundowanych leków zawierających FLU i/lub BUD przez Nasometin, a także w scenariuszu maksymalnym brak wprowadzenia refundowanych odpowiedników dla technologii wnioskowanej. Założenia wariantu minimalnego i maksymalnego zostały opisane w *rozd. 6.1.1. AWA*. W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki obydwu wariantów.

Tabela 47. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant minimalny i maksymalny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy		
Koszty sumaryczne	5 548 314	5 686 870
Wariant minimalny		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	-5 534 839	-5 950 106
Koszty sumaryczne	4 024 216	4 077 196
Wariant maksymalny		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	-1 590 889	-4 202 876

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	
	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	8 315 733	9 168 284

W wariantcie minimalnym podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nasometin spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 4 mln PLN w I i II roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym BIA następuje spadek wydatków NFZ o ok. 1,5 mln PLN w analizowanym horyzoncie czasowym.

W wariantcie maksymalnym podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nasometin spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 8,3 mln PLN w I i o ok. 9,2 mln PLN w II roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym BIA następuje wzrost wydatków NFZ o ok. 3 mln PLN w analizowanym horyzoncie czasowym.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Zmiana poziomu odpłatności

W związku z uwagą zgłoszoną do wnioskowanych warunków objęcia refundacją leku Nasometin, tj. odnośnie zakwalifikowania leku do odpłatności 50%, Agencja przeprowadziła obliczenia własne dla odpłatności równej 30% (produkt leczniczy Nasometin, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (87,50 PLN) i wynosi ok. [redacted]).

Tabela 48. Koszty produktu Nasometin przy uwzględnianiu 30% odpłatności [PLN]

Prezentacja	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ [PLN]	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]
Nasometin, aerosol do nosa, zawiesina 50 µg/dawkę	[redacted]	[redacted]	50%	[redacted]	[redacted]
Nasometin, aerosol do nosa, zawiesina 50 µg/dawkę	[redacted]	[redacted]	30%	[redacted]	[redacted]

Podstawę limitu w grupie limitowej 196.0 przyjęto na podstawie Obwieszczeniem MZ z dn. 23 grudnia 2015 roku

Zmiana poziomu odpłatności z 50% na 30% generuje wyższe koszty NFZ za lek o [redacted] PLN za opakowanie leku Nasometin, natomiast dopłata pacjenta za lek była relatywnie niższa.

Zmiana cen, limitów na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ

Wraz z nowym Obwieszczeniem MZ z dn. 23 grudnia 2015 roku, zmianie uległa podstawa limitu w grupie limitowej 196.0 (wnioskodawca za podstawę obliczeń przyjął lek Fanipos wyznaczający limit na poziomie 23,56 PLN, a obecnie podstawę limitu stanowi Flixonase Nasule z limitem 41,62 PLN) oraz z listy leków refundowanych, został usunięty lek Flixonase, aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę EAN: 5909990294817, co potencjalnie mogłoby stanowić podstawę do przeprowadzenia aktualizacji wyników przedstawionych przez wnioskodawcę.

Jednak z uwagi na fakt, że:

- cena detaliczna brutto za DDD uległa minimalnej zmianie z 0,79 PLN do 0,74 PLN,
- liczba zrefundowanych preparatów glikokortykosteroidów od czerwca 2013 r. do czerwca 2015 r. utrzymywała się na stabilnym poziomie i wyniosła corocznie ok. 70%, to modelowanie zmian w obrębie poszczególnych grup leków w 2-letnim horyzoncie analizy nie będzie wiązało się ze znaczną różnicą względem danych przedstawionych przez wnioskodawcę,
- proporcja liczby sprzedanych opakowań Flixonase (5909990294817 – od 1 stycznia nie jest refundowany) względem wszystkich opakowań Flixonase, aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę (5909990294817 oraz 5909990933839) wynosi jedynie 1,96%,

odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

Przy aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu MZ z dn. 23 grudnia 2015 roku cena hurtowa za DDD mometazonu nie jest najniższa spośród innych leków w analizowanej grupie limitowej, w związku z tym nie ma podstaw do przyjęcia założenia jaki przyjął wnioskodawca w scenariuszu nowym, że w przypadku wprowadzenia pierwszego odpowiednika refundowanego dla mometazonu podstawą limitu w grupie limitowej będzie jego cena detaliczna. Sytuacja taka mogłaby mieć miejsce przy obniżeniu ceny hurtowej za DDD mometazonu, do poziomu ceny nie wyższej niż aktualnie wyznacza lek Flixonase Nasule lub gdy obrót ilościowy technologii wnioskowanej będzie pokrywał 15% obrotu lekami wchodzącymi w skład analizowanej grupy limitowej.

Niemniej jednak z uwagi na nieznaczne zmiany cenach hurtowych brutto za DDD leków, nie przeprowadzono obliczeń własnych.

Tabela 49. Średnie koszty produktów leczniczych z grupy 196.0 w przeliczeniu na DDD

Substancja czynna	Produkty lecznicze z grupy limitowej 196.0	Dane wnioskodawcy na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r.			Aktualizacja danych na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 23 grudnia 2015r.		
		NFZ/DDD	Pacjent/DDD	CHB/DDD	NFZ/DDD	Pacjent/DDD	CHB/DDD
Mometasone furoate	Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 mikrogramów/dawkę odmierzoną,						
Fluticasonum	Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg	0,39	0,58	0,8404	0,37	0,37	0,6075
	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	0,39	0,39	0,6140	0,37	0,41	0,6140
	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę*	0,39	0,50	0,7163	-	-	-
	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	0,39	0,39	0,6127	0,37	0,41	0,6127
Budesonidum	Tafen Nasal, aerozol do nosa, zawiesina, 0,05 mg/dawkę	0,18	0,18	0,2098	0,18	0,18	0,2088

Kolorem niebieskim, zaznaczone zostały podstawy limitu w zależności od analizowanego Obwieszczenia MZ.

CHB/DDD – cena detaliczna brutto w przeliczeniu na DDD za opakowanie

* Brak na liście leków refundowanych zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dn. 23 grudnia 2015 r.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w celu oszacowania populacji docelowej, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana, powołał się na liczne publikacje dotyczące epidemiologii zapalenia błony śluzowej nosa oraz polipów nosa. Ostatecznie wnioskodawca do oszacowania populacji wykorzystał dane otrzymane w ramach polskiego badania nad częstością występowania nieżyty nosa oraz z publikacji Rostkowska – Nadolska 2014. Należy jednak zauważyć, że przedstawione odsetki dotyczące częstości występowania nieżyty nosa odnoszą się do chorych od 6 roku życia, natomiast liczbę osób w populacji polskiej zaczerpniętą z GUS obejmowała grupę wiekową od 3 roku życia. Niemniej jednak, tak oszacowana populacja nie budzi zastrzeżeń i ewentualne niedoszacowanie populacji docelowej będzie miało niewielki wpływ na łączne wydatki wykazane w BIA wnioskodawcy.

Oszacowania populacji docelowej wnioskodawcy są zgodne z opiniami ekspertów klinicznych, które otrzymała Agencja.

Założenia przyjęte przez autorów analizy, są poparte danymi naukowymi, epidemiologicznymi, i danymi sprzedażowymi. Nie odnaleziono nieścisłości, które mogłyby w istotny sposób wpłynąć na przedstawione oszacowania kosztów związanych z wprowadzeniem do refundacji leku Nasometin.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności, obejmuje upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu. Wnioskodawca podaje jednocześnie kilka przykładów upowszechniania takich informacji m.in. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, rozpowszechnieniu broszur, wydanie biuletynu i ogłoszenia społeczne w mediach.

Jako oczekiwany efekt wskazano zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej, w tym wzrost udziału w rynku leków tańszych, co pozwoli na trwałe obniżenie podstaw w wielu grupach limitowych, finansowanie leków tańszych niż limit, wzrost konkurencyjności cenowej oraz obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach. Wnioskodawca wskazał jednocześnie, iż zastosowanie proponowanego rozwiązania będzie skutkowało uwolnieniem środków w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z BIA.

W celu wygenerowania oszczędności w wysokości, która odpowiadałaby wydatkom inkrementalnym płatnika publicznego związanych z refundacją Nasometinu (5,69 mln PLN w II roku refundacji) w AR wnioskodawcy przedstawiono skutki wprowadzenia proponowanego rozwiązania w grupie limitowej 219.2 – „Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi”. Według wnioskodawcy zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na przesunięcie podstawy limitu na produkty o najniższej cenie detalicznej za pasek, który byłby najtańszy dla płatnika i pacjenta.

W symulacji skutków proponowanego rozwiązania wnioskodawca przyjął brak zmian w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, urzędowych cen zbytu, podatku VAT, struktury sprzedaży w grupach limitowych, marż hurtowych. Roczny budżet refundacji NFZ przyjęto na poziomie 2015 r. Inne założenia obejmują:

czas rozpoczęcia interwencji – dowolny moment wybrany przez Ministerstwo Zdrowia;

efekt interwencji – przejście przez produkt o najniższej cenie detalicznej w przeliczeniu na DDD (lub jednostkę wyrobu medycznego) 15,1% obrotu ilościowego zrealizowanego w danej grupie limitowej;

- wejście w życie skutków proponowanej interwencji – po 3 pełnych miesiącach licząc od momentu, w którym sprzedaż najtańszego leku w grupie wzrośnie do poziomu 15,1%;

Punktem wyjściowym przeprowadzenia symulacji skutków wprowadzenia proponowanego rozwiązania jest moment publikacji obwieszczenia z przesuniętą podstawą limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD/jednostkę.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił 3 scenariusze:

pesymistyczny - oszczędności wynikają z zastosowania rozwiązania oszczędnościowego w jednej grupie limitowej - 219.2;

bazowy - interwencja generuje w budżecie NFZ odsetek oszczędności 5-krotnie niższy niż odsetek oszczędności wykazany w grupie 219.2, czyli 2,1%;

optymistyczny - interwencja generuje w budżecie NFZ oszczędności 2-krotnie niższe niż odsetek wykazany w grupie limitowej 219.2, czyli 5,2%.

Przyjęte w scenariuszu bazowym i optymistycznym odsetki obliczono na podstawie wyników analizy przeprowadzonej dla grupy limitowej 219.2, zakładając, iż na liście leków refundowanych znajdują się grupy limitowe, które aktualnie posiadają limity ustalone na najtańszych produktach.

Horizont czasowy analizy wynosi dwa lata. Koszt inkrementalny wynikający z zastosowania interwencji jest identyczny w obu latach.

Tabela 50 Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w scenariuszach: pesymistycznym, bazowym, optymistycznym

Scenariusz pesymistyczny				
Grupa limitowa	Roczna kwota refundacji		Koszt inkrementalny	
	Brak rozwiązania oszczędnościowego (PLN)	Rozwiązanie oszczędnościowe (PLN)	Zmiana kwotowa (PLN)	Zmiana procentowa (%)
219.2 (ryczałt)#	498 544 215	444 281 523	-54 262 692	-10,88%
219.2 (30%)##	380 175 704	342 191 819	-37 983 884	-9,99%
Średnia	439 359 959	393 236 671	-46 123 288	-10,44%
Scenariusz bazowy				
Roczny koszt refundacji bez interwencji oszczędnościowej* (PLN)	Zmiana procentowa (%)	Roczny koszt refundacji po wprowadzeniu interwencji oszczędnościowej (PLN)	Koszt inkrementalny (PLN)	
7 734 628 000	-2,1%	7 573 164 795	-161 463 205	
Scenariusz optymistyczny				
7 734 628 000	5,2%**	7 330 969 987 zł	-403 658 013	

przy założeniu, że wszyscy pacjenci otrzymają wyrób medyczny po wniesieniu opłaty ryczałtowej

przy założeniu, że wszyscy pacjenci otrzymają wyrób medyczny za odpłatnością 30%

*wnioskodawca przyjął kwoty wynikające z planu finansowego NFZ na 2015 r.

** wnioskodawca w tabeli przedstawił błędną wartość 6,5%, która nie wpłynęła na wartość dalszych obliczeń.

W AR wnioskodawcy oszczędności uzyskane w ramach realizacji scenariusza pesymistycznego pozwalają na uzyskanie oszczędności w kwocie 46,12 mln PLN rocznie, co znacznie przewyższa koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Nasometin wykazane w podstawowej analizie BIA 5,69 mln PLN w 2017 r. oraz w scenariuszu maksymalnym BIA 9,2 mln PLN w 2017 r.

Należy zauważyć, iż spodziewane obniżenie wydatków na refundację, przy założonych metodach jego osiągnięcia, nie nastąpi gwałtownie, więc istnieje ryzyko, iż założony czas uzyskania oszczędności może nie pokrywać się z horyzontem czasowym przyjętym w BIA (lipiec 2016 – czerwiec 2018).

Jednocześnie podane przez wnioskodawcę przykłady działań, mających na celu rozpowszechnianie informacji o tańszych odpowiednikach leków będą wiązały się z powstaniem dodatkowych kosztów, które obciążą inne budżety niż budżet na refundację.

Agencja pragnie również zwrócić uwagę, iż rozwiązanie dotyczące upowszechnienia wśród pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach, proponowane przez wnioskodawcę, jest już częściowo realizowane m.in. poprzez informacje zawarte na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia www.mz.gov.pl. Na powyższej stronie w Informatorze o Lekach <http://bil.aptek.pl/servlet/bil/start> świadczeniobiorca ma dostęp do informacji dotyczącej zamiany leku na tańszy odpowiednik. Ponadto należy zaznaczyć, iż informacja o zmianie rozporządzenia, o której jest również mowa w AR wnioskodawcy, nakładającej na farmaceutów obowiązek informowania pacjentów o możliwości nabycia leku objętego refundacją, innego niż lek przepisany na receptę, o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, którego cena detaliczna nie przekracza limitu finansowania ze środków publicznych oraz ceny detalicznej leku przepisanej na receptę, została szeroko rozpowszechniona przez media.

W założeniach wnioskodawca przyjął, iż urzędowe ceny zbytu ogłoszone w obwieszczeniu refundacyjnym z dnia 26 sierpnia 2015 r. nie ulegną zmianie, tymczasem w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r., urzędowe ceny zbytu niektórych pasków diagnostycznych, w tym Easure Test paskowy, uległy zmianie. Obecnie podstawę limitu wyznacza produkt Accu-Chek Performa, którego udział w sprzedaży DDD według danych przekazanych przez wnioskodawcę wynosi 10,1%. Wnioskodawca zakłada tymczasem, iż dzięki działaniom informacyjnym (które zdaniem Agencji są już częściowo realizowane), paski diagnostyczne

Rhightest GS100, których udział w rynku wynosi jedynie 0,23% uzyskają 15,10% udziału w sprzedaży, co biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, iż obecnie na liście wyrobów medycznych w grupie limitowej 219.2 znajduje się 15 testów paskowych, których cena jest niższa lub równa urzędowej cenie zbytu wyrobu Accu-Chek Performa jest wysoce wątpliwe.

Ponadto należy wskazać, iż wybór przez świadczeniobiorcę pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi zależy od posiadanego glukometru, którego zakup tylko częściowo zależy od ceny stosowanych do niego pasków. W dużej mierze wybór glukometru uzależniony jest od jego funkcjonalności, prawidłowości uzyskiwanych wyników oraz wygody podczas użytkowania.

Jednocześnie wątpliwość budzi fakt ustalenia odsetka zmian na rynku leków refundowanych na podstawie zmian na rynku wyrobów medycznych z grupy limitowej 219.2, która nie stanowi adekwatnego odniesienia do produktów leczniczych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, w wyniku którego odnaleziono 1 pozytywną rekomendację francuską HAS 2005.

W dniu 12.01.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia aktualniejszych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej mometasonum:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,

Zastosowano słowa kluczowe: *mometasonum*.

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

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej mometasonum we wnioskowanych wskazaniach

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

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Wskazania: alergiczny nieżyt nosa, leczenie polipów nosa	brak
Belgia	75%	Brak ograniczeń w refundacji leku	brak
Bułgaria	n/d	n/d	n/d
Chorwacja	n/d	n/d	n/d
Cypr	n/d	n/d	n/d
Czechy	100%	Brak ograniczeń w refundacji leku	brak
Dania	100%	Brak ograniczeń w refundacji leku	brak
Estonia	50%	Brak ograniczeń w refundacji leku	brak
Finlandia	n/d	n/d	n/d
Francja	n/d	n/d	n/d
Grecja	n/d	n/d	n/d
Hiszpania	n/d	n/d	n/d
Holandia	n/d	n/d	n/d
Irlandia	n/d	n/d	n/d
Islandia	n/d	n/d	n/d
Liechtenstein	n/d	n/d	n/d
Litwa	n/d	n/d	n/d
Luksemburg	n/d	n/d	n/d
Łotwa	n/d	n/d	n/d
Malta	n/d	n/d	n/d
Niemcy	100%	Brak ograniczeń w refundacji leku	brak
Norwegia	n/d	n/d	n/d
Portugalia	37%	Brak ograniczeń w refundacji leku	brak
Rumunia	50%	Brak ograniczeń w refundacji leku	brak
Słowacja	85%	Przepisywany przez określoną grupę specjalistów	brak
Słowenia	n/d	n/d	n/d
Szwajcaria	100%	Brak ograniczeń w refundacji leku	brak
Szwecja	n/d	n/d	n/d
Węgry	25%	Brak ograniczeń w refundacji leku	brak
Wielka Brytania	n/d	n/d	n/d
Włochy	n/d	n/d	n/d

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Nasometin jest obecnie refundowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*³ (Estonia,

³ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

Portugalia, Słowacja, Węgry). Poziom refundacji ze środków publicznych w tych krajach wynosi od 25% (Węgry) do 85% w Słowacji. W 5 krajach refundacja wynosi 100%. W żadnym kraju nie jest stosowany instrument dzielenia ryzyka.

Z danych przekazanych przez wnioskodawcę dot. proponowanej ceny zbytu netto przez kraje europejskie wynika, że w 4 krajach cena ta jest niższa od proponowanej ceny zbytu netto przez wnioskodawcę.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 2 opinie ekspertów klinicznych w zakresie finansowania terapii mometazonem we wnioskowanych wskazaniach.

Przedstawiciel organizacji	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. Dr hab. Karina Jahnz – Różyk</p> <p>Konsultant krajowy w dziedzinie alergologii</p>	<p><i>Glikokortykosteroidy donosowe są podstawowym lekiem w leczeniu objawów alergicznego nieżyty nosa i polipów nosa. Mometazon powinien być finansowany ze środków publicznych</i></p>	<p><i>Nie znam argumentów przeciwko finansowaniu tej technologii.</i></p>	<p>Podane w kolumnie 1 „argumenty za finansowaniem”.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie alergologii</p>	<p><i>Mometazon w formie komercyjnej</i></p> <p><i>Nasometin jest skutecznym miejscowym kortykosteroidem w alergicznym nieżycie nosa, w niektórych przypadkach tej choroby, zwłaszcza postaciach całorocznych u dzieci i dorosłych z przewagą blokady nosa oraz u dorosłych z polipami nosa stanowi lek z wyboru, wykazujący dużą skuteczność kliniczną.</i></p>	<p><i>Mometazon w formie komercyjnej</i></p> <p><i>Nasometin nie musi być finansowany ze środków publicznych w sezonowym nieżycie nosa, poza tym lek jest oferowany przez co najmniej 4 firmy farmaceutyczne.</i></p>	<p><i>Nasometin powinien być finansowany ze środków publicznych w całorocznym alergicznym nieżycie nosa u dzieci i u dorosłych z polipami nosa.</i></p>
<p>Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej</p>	<p><i>Preparat Nasometin powinien być finansowany ze środków publicznych, jako skuteczny i bezpieczny lek w zwalczaniu objawów alergicznego nieżyty nosa oraz polipów nosa. Problem alergii, w tym alergiczny nieżyt nosa jest tak powszechnym problemem, że można nazwać go chorobą cywilizacyjną. Pozornie błahy, ale przy dużym nasileniu może być istotną przeszkodą w normalnym funkcjonowaniu osób dotkniętych problemem. Poza tym u części osób źle leczony może być podstawą do rozwoju poważniejszych form alergii, np. astmy oskrzelowej (w ramach tzw. marszu alergicznego).</i></p> <p><i>Dodatkową zaletą Nasometinu jest jego znikoma biodostępność, co oznacza, że działa rzeczywiście miejscowo.</i></p>	<p><i>Nie widzę powodu, dla którego skuteczny lek miejscowy, pomocny w leczeniu bardzo powszechnego problemu, miałby nie podlegać refundacji.</i></p>	<p><i>Jako osoba, która również boryka się z problemem alergicznego nieżyty nosa, jestem głęboko przekonana o zasadności wprowadzenia preparatu na listy refundacyjne, zgodnie z rejestracją. Jako pediatra uważam, iż obecność na rynku leku, który można stosować już u małych dzieci, jest niezwykle ważna i stwarza możliwość skuteczniejszego leczenia uciążliwych dolegliwości, związanych z alergicznym nieżytem nosa. Jest też ekonomicznie uzasadniona, bo refundacja spowoduje, iż lek będzie dostępny dla większości chorych. Jego stosowanie być może przyczyni się do zahamowania marszu alergicznego i zapobiegnie poważniejszym formom alergii, których leczenie dla systemu jest znacznie droższe.</i></p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

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

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.11.2015 r., znak PLR.4600.2924.1.2015.BR (data wpływu do AOTMiT: 23.11.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT (na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Nasometin (mometasonum), aerosol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g, kod EAN 5909991031275, we wskazaniu: leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

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

Budzi wątpliwość proponowana przez wnioskodawcę 50% odpłatność za lek w przypadku objęcia leku Nasometin refundacją. Biorąc pod uwagę czas trwania terapii nieżyty nosa i polipów nosa, która wynosi od kilku dni do kilku tygodni, Nasometin nie spełnia obecnie obowiązujących kryteriów kwalifikacji do odpłatności na poziomie 50%, w przypadku objęcia powinien zostać zakwalifikowany do kategorii odpłatności 30%. Ponieważ lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, to tym samym nie spełnia także kryteriów kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej. Należy przy tym zaznaczyć, iż niezgodny z zapisami ustawy o refundacji jest też poziom finansowania komparatorów, wynoszący 50%.

Problem zdrowotny

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

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

Alternatywne technologie medyczne

W AKL wnioskodawcy jako technologie alternatywne dla mometazonu wskazano glikokortykosteroidy podawane donosowo.

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

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do terapii nieżyty nosa, przygotowanych przez różne organizacje i panele eksperckie, które wymieniają glikokortykosteroidy podawane donosowo jako opcję terapeutyczną we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie zalecenia wskazują na terapię mometazonem; jedynie w rekomendacjach międzynarodowych donosowy mometazon jest wymieniany jako terapia dostępna dla dzieci ≥ 2 lat.

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

Skuteczność kliniczna i praktyczna.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań typu RCT porównujących skuteczność MOM z BUD w jakimkolwiek z analizowanych wskazań oraz MOM vs FLU w części wskazań. W drodze przeszukiwania baz nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, które porównywałyby bezpośrednio leczenie MOM z FLU w niealergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i w populacji z polipami nosa.

W odnalezionych badaniach klinicznych oceniano istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w omawianych jednostkach chorobowych, takie jak: jakość życia, ocena nasilenia objawów nieżyty nosa w ocenie pacjenta jak i lekarza, ocena skuteczności leczenia w ocenie pacjenta. Większość badań typu *head-to-head* została zaprojektowana z hipotezą *equivalence* (w pozostałych nie zdefiniowano hipotezy). Wszystkie badania wykorzystane w porównaniu pośrednim były badaniami typu *superiorty*.

Dla populacji od 3 roku życia odnaleziono tylko 1 badanie, w którym nie przeprowadzono oceny skuteczności terapii ocenianej. Dla wskazania sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa wnioskowanie opiera się na podstawie dostępnego abstraktu – wskazanie różnic między ocenianymi technologiami nie jest możliwe.

W populacji dzieci w wieku od 6 do 12 roku życia z całorocznym alergicznym nieżytem nosa wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść MOM w ocenie redukcji nasilenia objawów nosowych oraz w ocenie jakości życia w porównaniu z grupą przyjmującą FLU. Należy jednak zaznaczyć, że porównanie to opiera się na wartościach odczytanych przez wnioskodawcę z wykresu, co obniża jego wiarygodność. Ponadto nie jest jasne, w jaki sposób wnioskodawca oszacował odchylenie standardowe średniej zmiany wyników w poszczególnych grupach, a w rezultacie w jaki sposób dokonana została analiza statystyczna różnicy między grupami.

Pomiędzy grupami pacjentów dorosłych z całorocznym alergicznym nieżytem nosa przyjmujących MOM lub FLU wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść MOM względem FLU w ocenie średniej zmiany nasilenia występowania kataru ($p = 0,03$). Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Wyniki porównania pośredniego w populacji osób dorosłych z polipami nosa wskazują, że MOM i FLU w formie aerozolu lub kropli do nosa cechują się zbliżoną skutecznością w redukcji nasilenia objawów (kataru, drożności/przepływu powietrza) czy wielkości/powierzchni polipów. Należy mieć na uwadze, iż porównanie pośrednie cechuje się mniejszą wiarygodnością niż badania randomizowane porównujące interwencje bezpośrednio.

Analiza bezpieczeństwa

W analizowanych badaniach nie odnotowano żadnego przypadku zgonu i żadne ze zgłoszonych AE nie prowadziło do przerwania badania/leczenia. Różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i indywidualnych objawów nosowych pomiędzy porównywanymi grupami, była nieistotna statystycznie. Również wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego w populacji osób dorosłych we wskazaniu polipy nosa nie wykazały różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania MOM podawanego w formie sprayu zarówno w porównaniu z FLU podawanym w formie sprayu, jak i z FLU w formie kropli do nosa.

Zgodnie z ChPL Nasometin do najczęściej występujących działań niepożądanych należy krwawienie z nosa (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa). Natomiast do częstych działań niepożądanych określonych jako występujące z częstością $\geq 1/100$ i $< 1/10$ należą: zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych (notowane niezbyt często przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa), ból głowy, krwawienie z nosa, odczucie pieczenia w nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, owrzodzenie błony śluzowej nosa, podrażnienie gardła (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa).

W ocenianych badaniach klinicznych odnotowywano działania niepożądane wymienione w ChPL Nasometin. Częstość działań niepożądanych była porównywalna do obserwowanych po podaniu flutyzasonu.

Zgodnie z informacją podaną w ChPL Nasometin u dzieci i młodzieży częstość działań niepożądanych odnotowanych w badaniach klinicznych, np. krwawienie z nosa (6%), ból głowy (3%), podrażnienie nosa (2%) i kichanie (2%), była porównywalna z placebo.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic w skuteczności klinicznej między porównywanymi interwencjami na podstawie wyników analizy klinicznej, w związku z czym przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA). Ze względu na przyjętą technikę w modelu uwzględniono jedynie koszty różniące technologii wnioskowanej i komparatorów.

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, w związku z czym przyjęta technika analityczna jest prawidłowa.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że Nasometin jest technologią tańszą od flutykazonu we wszystkich wskazaniach i tańszą od budezonidu w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku 3–11 lat, natomiast droższą od budezonidu przy zapaleniu błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku ≥ 12 lat i we wskazaniu polipy nosa.

Zastrzeżenia Agencji budzi przyjęty poziom odpłatności leku Nasometin wynoszący 50% (uwaga przedstawiona w opisie przedmiotu wniosku). Przy odpłatności 30% dla wnioskowanej technologii i zachowaniu odpłatności 50% dla leków zawierających flutykazon zmianie uległoby wnioskowanie we wszystkich wskazaniach z wyjątkiem leczenia polipów nosa. Zmiana odpłatności wszystkich produktów w grupie limitowej 196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa nie wpłynęłaby z kolei na wnioski analizy.

W związku ze zmianą cen i podstawy limitu we wnioskowanej grupie limitowej po dacie złożenia wniosku Agencja przeprowadziła obliczenia własne na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ. Uwzględnione zmiany nie wpłynęły na wnioski analizy, jednak różnica kosztów między mometazonem i flutykazonem uległa znacznemu zmniejszeniu (do ok. zł w przypadku sezonowego i całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku 3–11 lat).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W BIA wnioskodawca uwzględniła 3 warianty: minimalnym, podstawowym i maksymalnym, różniące się stopniem przejścia rynku innych technologii przez technologię wnioskowaną, a w przypadku wariantu maksymalnego założono też brak objęcia refundacją tańszych odpowiedników leku Nasometin.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

W wariantcie podstawowym analizy podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nasometin spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 5,5 mln zł w pierwszym jak i w drugim roku finansowania.

Oszacowany w wariantcie minimalnym BIA wzrost wydatków NFZ jest niższy od oszacowanego w wariantcie podstawowym i wynosi ok. 4 mln zł w I i II roku horyzontu analizy. Natomiast koszty inkrementalne oszacowane w wariantcie maksymalnym BIA wynoszą 8 i 9 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy.

Populacja w analizie wnioskodawcy może być niedoszacowana ze względu na brak danych epidemiologicznych dla populacji osób poniżej 6. roku życia oraz powyżej 44. roku życia. Oszacowania oparto na polskich danych epidemiologicznych (ECAP). Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych aspektów analizy mogących w znaczącym stopniu wpływać na jej wiarygodność.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Agertoft 1999** Agertoft L, Pedersen S: Short-term lower leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104: 948-952
- Chapel 2009** Samoliński B., Senatorski G., Anafilaksja i alergologia [W:] Immunologia kliniczna red. Senatorski Grzegorz. Wyd.Czelej, Lublin 2009.
- Dudzisz-Śledź 2004** Dudzisz-Śledź M., Kostuch M., Kaczanowska E., Leczenie niealergicznego nieżyty nosa u dzieci, *Borgis - Nowa Pediaatria* 2/2004, s. 70-73
- EMA 2008** Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases, London, 20 November 2008
- Filipovic 2007** Filipović M., Cekić S., A comparison of the efficacy of mometasone furoate nasal spray and fluticasone propionate nasal spray on nasal and ocular symptoms in seasonal allergic rhinitis, *Allergy*, 2007, (suppl. 83), 167-551
- Gupta 2004** Gupta P.P. Gupta K.B., Comparative Efficacy of Once Daily Mometasone Furoate and Fluticasone Propionate Aqueous Nasal Sprays for the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis, *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2004, 18(1), 19-24
- Herman 2007** Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am J Rhinol.* 2007;21(1):70-9
- Jankowski 2009** Jankowski R., Klossek J.M., Attali V., Coste A., Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis, *Allergy* 2009; 64: 944–950
- Keith 2000** Keith P., Nieminen J., Hollingworth K., Efficacy and tolerability of futasone propionate nasal drops 400 mg once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults, *Clinical and Experimental Allergy*, 2000, Vol. 30, 1460-1468
- Lund 1998** Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH: Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, 124: 513-518
- Mak 2013** Mak K.K., Ku M.S., Lu K.H., Comparison of Mometasone Furoate Monohydrate (Nasonex) and Fluticasone Propionate (Flixonase) Nasal Sprays in the Treatment of Dust Mite-sensitive Children with Perennial Allergic Rhinitis, *Pediatrics and Neonatology* (2013) 54, 239-245
- Mandl 1997** Mandl M., Nolop K., Lutsch B.N., Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis, *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:370-45
- NCT 00783224 (Study P04512)** A Comparative Study of Mometasone Furoate Nasal Spray and Fluticasone Propionate Nasal Spray in Patients With Perennial Allergic Rhinitis (Study P 04512)
- Papadopoulos 2015** Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. Papadopoulos NG et al. *Allergy* May 2015; 70(5): 474-494
- Penttilä 2000** Penttilä M, Holstrom M, Poulsen P, Hollingworth K: The efficacy and tolerability of fluticasone propionate (FP) nasal drops 400fig once daily and twice daily compared with placebo in the treatment of nasal polyposis. *Allergy* 1998, 53: 109
- Rutkowski 2008** Rutkowski R., Koszyła-Hojna B., Rutkowska J., Alergiczny nieżyt nosa — problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 348–352
- Samoliński 2009** Samoliński B.: Alergiczny nieżyt nosa w świetle badania ECAP. *Alergia*, 2009, 2: 41-44
- Samoliński 2014** Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), *Alergologia Polska - Polish Journal of allergology* 1 (2014) 10 – 18
- Shäfer 2011** Schäfer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology.* 2011;49(3):272-80
- Small 2005** Small C.B., Hernandez J., Reyes A., Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis, *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 1275-1281
- Stjärne 2007** Mometasone Furoate Nasal Spray for the Treatment of Nasal Polyposis, Head, Department of Otorhinolaryngology and Cochlear Implants, Karolinska University Hospital, and Associate Professor, Karolinska Institute
- Stjarne 2006a** P. Stjärne, Mösges R., Jorissen M., A Randomized Controlled Trial of Mometasone Furoate Nasal Spray for the Treatment of Nasal Polyposis, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg/Vol.* 132, 2006, 175-185
- Stjarne 2006b** Stjärne P., Blomgren K., Thomasen P.C., The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Acta Oto-Laryngologica*, 2006; 126: 606-612
- Yawn 2006** Yawn B. Comparison of once-daily intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis: are they all the same? *MedGenMed.* 2006 Jan 25;8(1):23

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAAI/ACAAI 2008	Wallace D.V., Dykewicz M.S., The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter, <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2008;122:S1-84
AAO 2015	Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., Schwartz S.R., et.al., Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis, <i>Otolaryngology–Head and Neck Surgery</i> 2015, Vol. 152(1S) S1–S43
ARIA 2008	Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), <i>Allergy</i> 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160
BSACI 2007	Scadding G.K., Durham S.R., Mirakianz R., Jones N.S., BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis, <i>Clinical and Experimental Allergy</i> , 2007, 38, 260–275
BSACI 2008	Scadding G.K., Durham S.R., Mirakianz R., Jones N.S., BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis, <i>Clinical and Experimental Allergy</i> , 2008 38, 19–42
EAACI 2005	Fokkens W., Lund V., Bachert C., Clement P. et.al., EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Executive Summary, <i>Allergy</i> 2005; 60: 583–601
EPOS 2012	Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. <i>Rhinol Suppl.</i> 2012 Mar(23): 1-298.;
HAS 2012	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS, NASONEX 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale Flacon de 120 doses (CIP : 343 012-6), 18 juillet 2012
HAS 2007	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS, NASONEX 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale Flacon de 120 doses (CIP : 343 012-6), 9 mai 2007
HAS 2005	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis, NASONEX 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale Flacon de 120 doses (code CIP : 343 012-6), 7 septembre 2005
IPCRG 2006	Price D., Bond C., Bouchard J., Costa R., et.al., International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Management of allergic rhinitis, <i>Primary Care Respiratory Journal</i> (2006), 15, 58-70
KLRP 2012	Samoliński B., Świerczyńska-Krępa M., Gurda-Duda A., Zasady postępowania w alergicznym nieżyciu nosa, <i>Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce</i> , Łódź 2012

Pozostałe publikacje

Analiza weryfikacyjna z 2015 r.	Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-20/2015 z dnia 27.08.2015 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw) we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby”
ChPL Nasometin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nasometin (06.2015)
ChPL Flixonase	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixonase (08.2012)
ChPL Flixonase Nasule	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixonase Nasule (12.2011)
ChPL Fanipos	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fanipos (05.2015)
ChPL Tafen Nasal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafen Nasal (04.2008)
Poole 2014	Poole C.D., Bannister C.A., Andreassen J.N., Andersen J.S., Currie C.J.; Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy; <i>Health Qual.Life Outcomes.</i> ; 12; 99; 2014

