



---

**Zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (desloratadyna, tabletki) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką**

**Analiza problemu decyzyjnego.**



Kraków, kwiecień 2013

---



**Analizę problemu decyzyjnego opracowano na zlecenie firmy**

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149

05-152 Czosnów

**Adres korespondencyjny**

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

Os. Mozarta 1/29

31 - 232 Kraków

e-mail: [centrumhta@centrumhta.com](mailto:centrumhta@centrumhta.com);

telefon: 0 607 345 792

**Wkład pracy**

[Redacted text block]

**Konflikt interesów: Opracowanie finansowane przez Adamed Sp. z o.o.**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania .....	5
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	7
Streszczenie .....	8
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego.....	12
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	13
2.1. Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa .....	13
2.1.1. Opis problemu zdrowotnego .....	13
2.1.2. Patomechanizm alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa .....	14
2.1.3. Klasyfikacja alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa .....	15
2.1.4. Czynniki ryzyka alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa .....	15
2.1.5. Postępowanie diagnostyczne w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa.....	16
2.1.6. Epidemiologia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.....	19
2.1.7. Postępowanie terapeutyczne w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa - wytyczne praktyki klinicznej (ang. <i>practical guidelines</i> ).....	21
2.2. Pokrzywka .....	29
2.2.1. Opis problemu zdrowotnego .....	29
2.2.2. Patomechanizm pokrzywki.....	29
2.2.3. Klasyfikacja pokrzywki.....	31
2.2.4. Czynniki ryzyka pokrzywki .....	33
2.2.5. Postępowanie diagnostyczne w pokrzywce .....	33
2.2.6. Epidemiologia pokrzywki .....	37
2.2.7. Postępowanie terapeutyczne w pokrzywce - wytyczne praktyki klinicznej (ang. <i>practical guideline</i> ) ..	39
2.3. Mechanizm działania i zastosowanie leków przeciwalergicznych .....	44
3. Analizowana populacja .....	50
4. Analizowana technologia wnioskowana .....	50
5. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanych wskazaniach (technologie opcjonalne) .....	51
5.1. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) dla desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa®; tabletki) .....	51
5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) dla desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa®; tabletki).....	59
6. Efekty zdrowotne.....	61
7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki .....	62
7.1. Technologia wnioskowana (desloratadyna) oraz analogiczne technologie opcjonalne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych .....	62

---

7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej (desloratadyna) i wybranych technologii opcjonalnych stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii .....	63
8. Aspekty kosztowo-refundacyjne .....	66
8.1. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki .....	66
8.2. Sugerowane ceny produktu Hitaxa® oraz sposób refundacji .....	69
8.3. Koszt leków stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki .....	70
9. Podsumowanie .....	72
10. Bibliografia .....	76
11. Spis tabel .....	79
12. Aneks .....	80
12.1. Charakterystyki Produktów Leczniczych .....	80

## Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>ANN</b>	Alergiczny nieżyt nosa
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ARIA</b>	ang. <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i> ; Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i jego wpływ na astmę. Akronim raportów i wytycznych odnośnie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w alergicznym nieżycie nosa oraz astmie.
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APST</b>	ang. <i>Autologous Plasma Skin Test</i> ; Test skórny z surowicą własną pacjenta
<b>ASST</b>	ang. <i>Autologous Serum Skin Test</i> ; Test skórny z osoczem własnym pacjenta
<b>BSACI</b>	ang. <i>British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> ; Brytyjskie Towarzystwo ds. Alergii i Immunologii Klinicznej
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CHMP</b>	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>CIU</b>	ang. <i>Chronic Idiopathic Urticaria</i> ; Przewlekła pokrzywka idiopatyczna
<b>CRP</b>	ang. <i>C-reactive Protein</i> ; Białko C-reaktywne
<b>DDD</b>	ang. <i>Defined daily dose</i> ; Definiowana dzienna dawka
<b>EAACI</b>	ang. <i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i> ; Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>ECAP</b>	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce. Akronim badania epidemiologicznego.
<b>ECF-A</b>	ang. <i>Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis</i> ; Chemotaktyczny czynnik anafilaktyczny dla eozynofili
<b>ECRHS</b>	ang. <i>The European Community Respiratory Health Survey</i> ; Akronim wielośrodkowego badania epidemiologicznego dotyczącego występowania chorób układu oddechowego.
<b>EDF</b>	ang. <i>European Dermatology Forum</i> ; Europejskie Forum Dermatologiczne
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
<b>Fcε RI</b>	Fragment stały receptorów o wysokim powinowactwie do immunoglobuliny klasy E
<b>GA<sup>2</sup>LEN</b>	ang. <i>Global Allergy and Asthma European Network</i> ; Globalna Europejska Sieć ds. Alergii i Astmy
<b>GM-CSF</b>	ang. <i>Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor</i> ; Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
<b>H1</b>	Receptor histaminowy typu 1
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>HMC-1</b>	ang. <i>Human Mast Cell Line-1</i> ; Linia komórkowa ludzkich mastocytów (komórek tucznych) typu 1
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>ICAM-1</b>	ang. <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i> ; Międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna typu 1
<b>IgE, IgG</b>	Immunoglobulina klasy E, immunoglobulina klasy G
<b>IL</b>	Interleukina
<b>Interwencja wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny.
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ISAAC</b>	ang. <i>The International Study of Asthma and Allergy in Childhood</i> ; Akronim wielośrodkowego badania epidemiologicznego dotyczącego występowania astmy i alergii u dzieci.
<b>LTB4, LTC4</b>	Leukotrieny typu B4, C4
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut do spraw Doskonalenia Leczenia Klinicznego
<b>PAF</b>	ang. <i>Platelet-activating Factor</i> ; Czynnik aktywujący płytki krwi
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
<b>PNIF</b>	ang. <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i> ; Szczytowy przepływ wdechowy przez nos
<b>PTA</b>	Polskie Towarzystwo Alergiczne
<b>OB</b>	Odczyn Biernackiego
<b>OSOZ</b>	Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia
<b>QoL</b>	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
<b>RK</b>	Rada Konsultacyjna
<b>SAARWG</b>	ang. <i>The South African Allergic Rhinitis Working Group</i> ; Południowoafrykańska Grupa Robocza ds. Alergicznego Zapalenia Błony Śluzowej Nosa
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
<b>SIT</b>	ang. <i>Specific Immunotherapy</i> ; Swoista immunoterapia
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Technologia wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej).
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	ang. <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i> ; Czynnik martwicy nowotworu

Zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, tabletki) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Analiza problemu decyzyjnego.



Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>TSS</b>	ang. <i>Total Symptom Score</i> ; Globalna skala nasilenia objawów
<b>TNSS</b>	ang. <i>Total Nasal Symptom Score</i> ; Skala nasilenia objawów pozanosowych
<b>TNNS</b>	ang. <i>Total Nonnasal Symptom Score</i> ; Skala nasilenia objawów pozanosowych
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>UAS</b>	ang. <i>Urticaria Activity Score</i> ; Skala oceniająca aktywność choroby
<b>VAS</b>	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa
<b>VCAM-1</b>	ang. <i>Vascular Adhesion Molecule 1</i> ; Cząsteczka adhezyjna typu 1 śródbłonna naczyniowego
<b>WAO</b>	ang. <i>World Allergy Organization</i> ; Światowa Organizacja ds. Alergii
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

### Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [52]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; tabletki) stosowanego w celu łagodzenia objawów związanych z: alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator – technologia opcjonalna refundowana lub nier refundowana, wynik zdrowotny) przedstawia się następująco:

- (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) stanowią chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz chorzy z pokrzywką [43]),
- (I) ocenianą interwencją wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; tabletki),
- (C) komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) dla ocenianej interwencji wnioskowanej są: loratadyna, cetyryzyna i lewocetyryzyna,
- (O) do efektów zdrowotnych (istotnych klinicznie) uwzględnionych w niniejszej analizie należy skuteczność kliniczna mierzona zmianą nasilenia poszczególnych objawów nosowych i objawów pozanosowych, zmianą ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu – w przypadku *alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa* oraz zmianą ogólnego wskaźnika nasilenia objawów uwzględniającego m.in.: nasilenie świądu, liczbę bąbli, wielkość bąbli, wielkość największego bąbla – w przypadku *pokrzywki*, a także w obu schorzeniach: zmianą jakości życia, wpływem na codzienną aktywność i sen oraz zmianą ogólnego, subiektywnego nasilenia schorzenia i globalnej satysfakcji z leczenia w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*; wizualna skala analogowa); w ramach oceny profilu bezpieczeństwa terapii analizowano: ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia, działań

niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, a także zmiany parametrów laboratoryjnych i zmiany w elektrokardiogramie.

***Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa*** (alergiczny nieżyt nosa) jest zespołem objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział immunoglobuliny klasy E (IgE) skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom. Alergiczny nieżyt nosa charakteryzuje się takimi objawami, jak: wyciek wodnistej wydzieliny, kichanie, blokada nosa, świąd błony śluzowej nosa, a czasem także upośledzenie węchu i smaku oraz objawy alergicznego zapalenia spojówek tj. łzawienie, przekrwienie i świąd oczu [16], [17]. Choć **alergiczny nieżyt nosa** manifestuje się głównie objawami ze strony nosa, **uważany jest obecnie za chorobę ogólnoustrojową istotnie zmniejszającą wydajność pracy i nauki chorych oraz pogarszającą jakość ich życia**. Ponadto, **schorzenie to związane jest z ryzykiem wystąpienia długoterminowych komplikacji**, takich jak: przewlekłe zapalenie zatok, ucha środkowego oraz astma [7], [16]. **Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa** występuje u około 10-30% populacji ludzkiej (tj. około 500-600 milionów osób), w tym około 25% populacji Europy, co powoduje, że **jest uznawane za najczęstszą chorobę alergiczną świata** [10], [15], [16]. Na podstawie danych z badania „Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” (ECAP) wykazano, że średnia częstość objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wynosi 22,5% całej populacji, z czego: 23,6% u dzieci w wieku 6-7 lat; 24,6% u młodzieży w wieku 13-14 lat oraz 21% u dorosłych. Częściej chorują mieszkańcy miast niż wsi (30% vs 16%) oraz pacjenci płci męskiej (24% vs 21,2%) [5], [77]. Celem leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i rozwojowi chorób współistniejących, w tym także astmy oskrzelowej.

**Pokrzywka** stanowi niejednorodny zespół chorobowy charakteryzujący się nagłym pojawianiem się bąbli pokrzywkowych, którym często towarzyszą objawy obrzęku naczynioruchowego [13]. Bąbel pokrzywkowy stanowi pierwotny wykwit uwarunkowany obrzękiem obejmującym górne warstwy skóry właściwej. Kształt oraz rozmiary bąbli



pokrzywkowych bywają różne i zwykle towarzyszy im świąd i/lub pieczenie skóry [13]. Zmiany skórne w przebiegu pokrzywki, jak i towarzyszący im świąd czy bolesność w znacznym stopniu wpływają na jakość życia i funkcjonowanie chorych. Na podstawie badań epidemiologicznych wykazano, że obciążający wpływ przewlekłej pokrzywki idiopatycznej na jakość życia pacjentów jest porównywalny z poziomem jakości życia pacjentów z niedokrwinną chorobą serca [7], [8]. Pokrzywka należy do schorzeń o złożonej i wieloczynnikowej etiologii oraz patomechanizmie. Formę schorzenia, w przypadku której potwierdzenie obecności czynnika sprawczego okazuje się niemożliwe określa się pokrzywką idiopatyczną, niemniej jednak w przypadku wszystkich rodzajów pokrzywki najistotniejszym mediatorem reakcji alergicznej pozostaje histamina [7], [8]. **Pokrzywki** jako heterogenna grupa schorzeń **stanowią istotny problem kliniczny** ponieważ, jak wynika z badań epidemiologicznych dotyczą one aktualnie od 15 do 20% populacji całego świata [12]. W Europie, częstość występowania przewlekłej pokrzywki spontanicznej (zwykłej) wynosi 8-10% [14], a około 0,1%-3% rozpoznaje stanowi przewlekła pokrzywka idiopatyczna [12]. Według danych epidemiologicznych programu ECAP, w wyniku szczegółowych badań lekarskich przeprowadzonych w grupie 4 783 osób w 9 różnych regionach Polski, występowanie pokrzywki rozpoznano u 5-8% badanych; 6% rozpoznaje dotyczyło dzieci w wieku 6-7 lat, 5% - młodzieży w wieku 13-14 lat, a 8% przypadków stanowili dorośli [77]. Celem objawowego leczenia pokrzywki jest zmniejszenie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i supresja oddziaływania tych mediatorów na narząd docelowy. Działanie tych mediatorów w obrębie tkanek docelowych wynika z ich wpływu na receptory histaminowe H1, które znajdują się na komórkach śródbłonna naczyń oraz komórkach czuciowego układu nerwowego [4].

**Desloratadyna** to metabolit loratadyny, który należy do leków przeciwhistaminowych drugiej generacji pozbawionych działania sedatywnego, o działaniu przeciwalergicznym i przeciwzapalnym. Desloratadyna hamuje uwalnianie mediatorów zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji alergicznej [43]. Wykazano jej skuteczność w łagodzeniu objawów u osób z chorobami alergicznymi, zwłaszcza **w przypadku alergicznego okresowego** (dawniej zwanego sezonowym) **lub**

**przewlekłego** (dawniej zwanego całorocznym) **nieżytu nosa**, bowiem **ogranicza** ona: **występowanie wydzieliny z nosa, nasilenie świądu i poczucie blokady nosa** oraz **zmniejsza towarzyszące im objawy ze strony oczu**. Z kolei, **u chorych z pokrzywką idiopatyczną zmniejsza świąd, ilość i wielkość bąbli pokrzywkowych, poprawia jakość snu i funkcjonowanie w ciągu dnia. Potwierdzono również bezpieczeństwo i dobrą tolerancję desloratadyny zarówno u dorosłych, jak i dzieci** [1], [7], [8].

Najważniejsze wytyczne postępowania diagnostycznego i terapeutycznego dotyczące alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa opracowane zostały przez panel ekspertów *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) [18]. **Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, leki przeciwhistaminowe drugiej generacji: lewocetyryzyna, feksofenadyna, rupaadyna, a także desloratadyna wskazane są do stosowania w ramach pierwszego rzutu leczenia sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz jako wstępne leczenie łagodnego/umiarkowanego przewlekłego nieżytu nosa bez dominującej blokady nosa** [18]. **Obowiązujące w Polsce wytyczne praktyki klinicznej z zakresu leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa opierają się przede wszystkim na wytycznych ARIA** [16].

**W farmakoterapii pierwszego rzutu pokrzywki u chorych na pokrzywkę, zgodnie z wytycznymi *Dermatology Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum* oraz *World Allergy Organization (EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO)* z 2009 roku, zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, takich jak desloratadyna, lewocetyryzyna, rupaadyna i feksofenadyna, które mogą być podawane w dawkach nawet czterokrotnie wyższych niż zalecane. Leki te charakteryzuje działanie: przeciwzapalne, przeciwalergiczne i przeciwhistaminowe oraz bardzo dobry profil bezpieczeństwa** [4], [12].

**Za odpowiednie komparatory (refundowane technologie opcjonalne) do porównania z desloratadyną (produkt leczniczy Hitaxa®; tabletki) stosowaną w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką wybrano: loratadyny (będącą prekursorem analizowanej substancji czynnej), lewocetyryzyny (wykazującą, podobnie jak desloratadyna, liczne dodatkowe efekty pozareceptorowe) oraz cetyryzyny (będącą cząsteczką prekursorową dla lewocetyryzyny). Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego w ww. wskazaniach brano pod uwagę: wytyczne praktyki klinicznej (polskie, jak i światowe), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, mechanizm działania leków, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu oraz jego udział w rynku sprzedaży produktów leczniczych w Polsce na podstawie danych IMS Health.**

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną (desloratadyna; tabletki), a wybranym komparatorem (technologią opcjonalną - refundowaną: loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna) przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [52]. Zestawienie danych zarówno dla interwencji wnioskowanej, jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo) [52].

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM lub Prezes AOTM nie wydali dotychczas (stan na: 15.04.2013 rok) stanowisk/ rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna) [30]. **Należy jednak podkreślić, że substancja czynna – desloratadyna – uzyskała pozytywne opinie Rady Konsultacyjnej przy AOTM.**

**Rada Konsultacyjna w stanowiskach nr 37/11/2009 z dnia 25 maja 2009 roku (dotyczy tabletek) [26] oraz nr 5/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 roku (dotyczy roztworu doustnego) [35] uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych desloratadyny w postaci produktu leczniczego Aerius® stosowanego w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla loratadyny.**

**Francuska agencja oceny technologii medycznych Haute Autorité de Santé (HAS 2012, 2006, 2005, 2003, 2002, 2001) rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Aerius® zawierającego desloratadynę we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki [31], [57], [58], [59], [60], [61], [62].** W przypadku pozostałych światowych agencji HTA, takich jak: *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [36], *Scottish Medicines Consortium (SMC)* [37], *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* [38], *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* [39], *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)* [40], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [41] oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* [42], na ich stronach internetowych nie odnaleziono opinii (pozytywnych lub negatywnych) odnośnie finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających desloratadynę i stosowanych w analizowanych wskazaniach (stan na dzień: 15.04.2013 rok).

Proponowane przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto refundowanego produktu Hitaxa® wynoszą: [REDACTED]

Analiza strategii finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką sugeruje, że w przypadku podjęcia



## 1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki) w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

Celem opracowania jest również określenie zakresu analizy oceny technologii medycznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki) w porównaniu do obowiązujących obecnie standardów w leczeniu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki oraz uzasadnienie wyboru najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) do porównania klinicznego i farmakoeconomicznego, a także określenia strategii refundacyjnej w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup>.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (w tym dane epidemiologiczne),
- przedstawienie odnalezionych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (tabletki) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy w ramach oceny technologii medycznych a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej oraz preparatów wybranych na komparatory (technologie opcjonalne) stosowanych w leczeniu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki,
- przedstawienie rekomendacji wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania desloratadyny oraz interwencji alternatywnych wybranych na komparatory w leczeniu pacjentów w ww. wskazaniach,
- przedstawienie kosztów, związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki) oraz komparatorów (technologie opcjonalne) w analizowanych wskazaniach,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> stosowanego w ww. wskazaniach.

## 2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

### 2.1. Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

#### 2.1.1. Opis problemu zdrowotnego

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa określane również jako alergiczny nieżyt nosa stanowi zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział przeciwciała - immunoglobuliny klasy E (IgE) skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom. Alergiczny nieżyt nosa jako proces zapalny charakteryzuje się takimi objawami, jak: wyciek wodnistej wydzieliny, kichanie, blokada nosa, świąd błony śluzowej nosa, a czasem także upośledzenie węchu i smaku oraz objawy alergicznego zapalenia spojówek tj.: łzawienie, przekrwienie i świąd oczu [16], [17].

Chociaż alergiczny nieżyt nosa manifestuje się głównie objawami ze strony nosa, uważany jest obecnie za chorobę ogólnoustrojową istotnie zmniejszającą wydajność pracy i nauki chorych oraz pogarszającą jakość ich życia i tym samym wpływającą na pogorszenie ich sytuacji społecznej. Przewlekłe zatkanie nosa i jego niedrożność stanowią prawdopodobnie najbardziej kłopotliwe objawy alergicznego nieżytu nosa. W okresie nasilenia choroby dzieci opuszczają zajęcia szkolne, a osoby dorosłe nie pojawiają się w pracy. Dodatkowo na jakość życia i relacje z otoczeniem niekorzystnie wpływają zaburzenia snu, które występują u prawie 80% pacjentów, prowadząc do: uczucia nadmiernego zmęczenia w czasie dnia, uczucia poirytowania, zaburzeń koncentracji, zdolności zapamiętywania i dalszego ograniczenia zdolności do pracy. U niektórych dzieci rozwija się zespół objawów określany jako *allergic irritability syndrome*, charakteryzujący się wzmożoną drażliwością, nerwowością, napadami gniewu, złości i osłabieniem koncentracji [7], [10], [16].

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa związane jest z ryzykiem długoterminowych komplikacji, takich jak: przewlekłe zapalenie zatok, ucha środkowego oraz astma. Szacuje się, że u około 10-40% chorych na alergiczny nieżyt nosa współwystępuje astma oskrzelowa, a około 80% chorych na astmę oskrzelową cierpi równocześnie na alergiczny nieżyt nosa [7], [16]. Jednocześnie ocenia się, że jeden na trzech pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zachoruje na astmę oskrzelową w ciągu 10 lat. Nieleczony nieżyt nosa zwiększa liczbę ataków duszności, o połowę zwiększa liczbę hospitalizacji z powodu astmy i utrudnia leczenie, a także zwiększa koszty leczenia tej choroby [15].

Alergiczny nieżyt nosa często współwystępuje także z: ostrym lub przewlekłym zapaleniem spojówek, suchym kaszlem, atopowym zapaleniem skóry, polipami nosa lub alergią pokarmową. Może także powodować: zaburzenia funkcji trąbki Eustachiusza, uszkodzenia słuchu, upośledzenie węchu, zaburzenia rozwoju mowy u małych dzieci, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki (wydłużenie twarzy),

nieprawidłowy zgryz (zgryz krzyżowy, zgryz klasy I, wysunięcie siekaczy) oraz oddychanie przez otwarte usta [10].

### **2.1.2. Patomechanizm alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa**

Alergiczny nieżyt nosa wiąże się z miejscową i ogólnoustrojową nadprodukcją swoistych przeciwciał IgE w odpowiedzi na kontakt z alergenem. Warunkiem koniecznym do wystąpienia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest kontakt układu immunologicznego z danym alergenem w przeszłości, dzięki czemu dochodzi do wytworzenia swoistych przeciwciał - immunoglobulin klasy IgE przez limfocyty B. Najczęściej są to alergeny wziewne: sezonowe (pyłki traw i drzew) lub alergeny całoroczne (np. roztocze kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt lub pleśnie). O wiele rzadziej alergiczny nieżyt nosa mogą wywoływać alergeny pokarmowe lub zawodowe (np. lateks) [15], [18].

W przebiegu procesu zapalnego zaangażowanych jest wiele typów komórek i mediatorów co odzwierciedla także złożoność odpowiedzi immunologicznej. Reakcję alergiczną rozpoczyna połączenie alergenu ze swoistymi przeciwciałami klasy IgE znajdującymi się na powierzchni m.in. komórek tucznych, czyli mastocytów obecnych w błonie śluzowej nosa. Objawy wczesnej fazy reakcji alergicznej są wynikiem działania mediatorów reakcji zapalnej uwolnionych z mastocytów podczas ich kontaktu z IgE. Do zasadniczych mediatorów w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa należą: histamina, leukotrieny (LT), prostaglandyny, tryptaza i bradykinina. W ciągu 1-3 minut pojawiają się tak zwane objawy histaminozależne czyli: świąd, kichanie, wyciek surowiczej wydzieliny. Po 10–15 minutach pojawia się obrzęk błony śluzowej nosa zależny od działania leukotrienów i prostaglandyn. Czas trwania tej fazy zwykle wynosi 30 minut. W późnej fazie reakcji alergicznej, po upływie 6-12 godzin od zadziałania alergenu, w błonie śluzowej nosa gromadzą się komórki zapalne m.in. granulocyty kwasochłonne (eozynofile oraz limfocyty), a uwalniane z mastocytów cytokiny m.in. interleukina-4 (IL-4) lub interleukina-3 (IL-3) nasilają procesy zapalne poprzez aktywację eozynofilów i bazofilów, które migrują do zmienionych tkanek. W powstawaniu nacieków zapalnych ważną rolę odgrywają m.in. leukotrieny cysteinylowe, odznaczające się m.in. zdolnością wywoływania silnej blokady nosa. Utrzymywanie się stanu zapalnego sprzyja dalszemu pobudzeniu chemotaksji oraz rekrutacji, aktywacji, różnicowaniu i wydłużeniu przeżycia komórek zapalnych. Późna faza reakcji alergicznej uzależniona jest w głównej mierze od eozynofilowego zapalenia błony śluzowej nosa, przy czym dominującym objawem jest jego niedrożność (obrzęk) i nadwrażliwość [7], [15], [16].

### 2.1.3. Klasyfikacja alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa

Projekt ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) realizowany w ramach współpracy z licznymi towarzystwami i organizacjami alergologicznymi pod patronatem Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) wprowadził w 2001 roku nową, obowiązującą aktualnie klasyfikację alergicznego nieżytu nosa, biorącą pod uwagę kryterium częstości występowania objawów [16], [18]. Dotychczas obowiązujący podział alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa na sezonowy i całoroczny zastąpiono podziałem na:

- **okresowy** (zwany dawniej sezonowym, pyłkowym): trwający ponad 4 dni w tygodniu lub powyżej 4 tygodni,
- **przewlekły** (zwany dawniej całorocznym): trwający  $\geq 4$  dni w tygodniu przez co najmniej 4 kolejne tygodnie [16], [18].

Z kolei, klasyfikacja alergicznego nieżytu nosa w zależności od obecności określonych objawów, takich jak: zaburzenia snu, utrudnione wykonywanie czynności codziennych, rekreacyjnych i sportu, trudności w pracy lub nauce i uciążliwe objawy, obejmuje:

- **łagodny alergiczny nieżyt nosa** - brak powyższych objawów,
- **umiarkowany lub ciężki alergiczny nieżyt nosa** - obecny co najmniej 1 z powyższych objawów [16], [18].

### 2.1.4. Czynniki ryzyka alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa

Ja wspomniano w rozdziale 2.1.2. warunkiem koniecznym, aby wystąpiły objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest kontakt układu immunologicznego z danym alergenem w przeszłości. Oprócz alergenów wziewnych czy całorocznych, do czynników mogących promować reakcję alergiczną błony śluzowej nosa należą również zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego: dym tytoniowy, dwutlenek siarki, dwutlenek azotu, spaliny, pyły oraz leki, m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne [15], [18].

Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na alergiczny nieżyt nosa zalicza się także:

- czynniki genetyczne:
  - dodatni wywiad rodziców w kierunku atopii,
  - płeć męską,
  - niską masę urodzeniową niemowlęcia,
  - stale podwyższone stężenie IgE ( $> 100$  jm./ml przed 6. rokiem życia),
  - obecność alleli genowych warunkujących odpowiedź immunologiczną,
- czynniki środowiskowe:

- o zwiększona ekspozycja na alergeny środowiskowe (związane z urbanizacją),
- o wczesne wprowadzenie do diety niemowląt pokarmów stałych lub mieszanych,
- o narażenie na aeroalergeny (alergeny wziewne) w okresie niemowlęcym,
- o poród wiosną lub jesienią,
- o zakażenia niektórymi wirusami w wieku 0–3 lat,
- o narażenie na zanieczyszczenia środowiskowe, szczególnie na bierne palenie tytoniu przez matkę (>20 papierosów dziennie) [10].

Do czynników ryzyka wystąpienia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa można zaliczyć także: stres, otyłość (może także zwiększać nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa), wczesne i/lub nadmierne stosowanie antybiotyków oraz wyjałowienie flory fizjologicznej organizmu [18]. Do innych czynników ryzyka odpowiedzialnych za rozwój alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa należą m. in: stały pobyt w środowisku wielkomiejskim, wysoki status socjoekonomiczny, brak rodzeństwa lub późne pójście do przedszkola. Czynniki te związane są z tzw. teorią „higieniczną” powstawania omawianego schorzenia. Uważa się, że nadmiernie wysoki poziom higieny ogranicza ekspozycję dzieci w wieku poniżej 6 lat na występujące w środowisku wirusy i bakterie, niekoniecznie zakaźne i może wtórnie promować nieprawidłową odpowiedź immunologiczną na czynniki środowiskowe o potencjalnie alergizującym charakterze [16], [17].

### 2.1.5. Postępowanie diagnostyczne w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa

Aktualnie obowiązujące w Polsce zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa opracowane zostały na podstawie wytyczne międzynarodowych organizacji zajmujących się zagadnieniami chorób alergicznych, przede wszystkim *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA; najważniejsze wytyczne, po raz pierwszy opublikowane w 2001 roku, a następnie modyfikowane w 2008 i 2010 roku) [18], [19], a także: *World Allergy Organization* (WAO), *The International Primary Care Respiratory Group* (IPCRG), *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI), *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) oraz *American College of Allergy Asthma and Immunology* (ACAAI), jak również wybranych stanowisk Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) [16].

Należy pamiętać, że **nie zawsze objawy nieżytu nosa są przejawem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, dzieje się tak jedynie u 2/3 dzieci oraz 1/3 pacjentów dorosłych** [15]. Ze względu na fakt, że nieżyt nosa może być spowodowany przez różnorodne czynniki alergiczne i niealergiczne, a objawy kliniczne nieżytu mogą się pojawiać w przebiegu różnych schorzeń górnych dróg oddechowych, istotnym elementem w postępowaniu diagnostycznym jest diagnostyka różnicowa. **Alergiczny nieżyt nosa należy różnicować z niezylem nosa: *infekcyjnym*** (o etiologii:



wirusowej, bakteryjnej lub grzybiczej, określanym także jako zapalenie błony śluzowej nosa i zatok); **polekowym** (wtórny obrzęk i niekiedy nieodwracalny przerost błony śluzowej nosa w wyniku nadużywania leków obkurczających naczynia błony śluzowej nosa lub stosowanie innych leków, takich jak: aspiryna i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy angiotensyny,  $\beta$ -blokery stosowane w postaci kropli do oczu lub doustnie, antagoniści receptora  $\alpha$ -adrenergicznego, rezerpina, metyldopa, doustne leki antykoncepcyjne); **hormonalnym** (związanym ze zmianami hormonalnymi w czasie cyklu miesięczkowego, pokwitania, ciąży); **atroficznym** (postępujący zanik błony śluzowej i kostnego rusztowania nosa z poszerzeniem przewodów nosowych); **niealergicznym nieżytem nosa z eozynofilią**; **nieżytem nosa wywołanym czynnikami mechanicznymi** (np. anomalie dotyczące przegrody nosowej, hipertrofia migdałków, obecność ciała obcego w jamie nosowej itp.) lub **idiopatycznym nieżytem nosa** nazywanym dawniej naczynioruchowym lub autonomicznym [16], [18].

W praktyce klinicznej najczęściej konieczne jest rozróżnienie pomiędzy alergicznym, a infekcyjnym nieżytem nosa, ponieważ chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zgłaszają często uczucie podrażnienia gardła lub kaszel, co może być interpretowane jako przejaw infekcji [16].

Najczęstsze objawy różnicujące alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa od nieżytu nosa o innej etiologii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Różnicowanie pomiędzy alergicznym i niealergicznym nieżytem nosa [16], [18].**

Alergiczny nieżyt nosa - obecność 2 i więcej objawów utrzymujących się przez co najmniej godzinę przez większość dni	Schorzenia inne niż alergiczny nieżyt nosa – obecność któregośkolwiek z objawów
wyciek wodnistej wydzieliny z nosa	objawy jednostronne
kichanie, najczęściej o charakterze napadowym	zatkanie nosa bez innych objawów
wodnista wydzielina	wyciek z nosa śluzowo-ropnej wydzieliny
świąd nosa	spływanie gęstej, śluzowej wydzieliny po tylnej ścianie gardła lub brak wycieku wydzieliny z nosa
niedrożność nosa	ból
zapalenie spojówek	nawracające krwawienia z nosa
-	upośledzenie węchu
postępowanie: klasyfikacja i ocena nasilenia	postępowanie: skierowanie do specjalisty

Rozpoznanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa można postawić na podstawie zgodności typowych objawów stwierdzonych w wywiadzie i badaniu przedmiotowym z wynikami badań dodatkowych potwierdzających występowanie alergii. Kluczowe znaczenie we właściwym rozpoznaniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ma wywiad z pacjentem. W trakcie wywiadu należy ustalić: częstotliwość, nasilenie, czas trwania, charakter i sezonowość zgłaszanych objawów, zestawiając te dane z okresem pylenia poszczególnych roślin (kalendarz pyleń) czy ekspozycji na

alergen w środowisku domowym, współistniejące objawy i schorzenia, szczególnie kaszel, duszność, świszczący oddech, wpływ objawów na jakość życia pacjenta i ich oddziaływanie na efektywność pracy, nauki oraz odpoczynek i sen, ekspozycję na potencjalne alergeny związane ze środowiskiem domowym, pracą, czasem wolnym i znaczenie unikania narażenia na te alergeny dla poprawy samopoczucia, obecność chorób o podłożu alergicznym (alergii pokarmowej, wyprysku atopowego, astmy oskrzelowej) lub innych schorzeń (np. przewlekłego zapalenia zatok, uszu, gardła) oraz wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych. Im więcej pozytywnych odpowiedzi na powyższe pytania, tym wyższe ryzyko wystąpienia alergii [16], [18].

W badaniu przedmiotowym do obserwowanych objawów mogących wskazywać na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa należą:

- przeczosy (powierzchniowe, linijne ubytki w skórze uprzednio niezmienionej) oraz zaczerwienienie nosa w wyniku ciągłego wycierania, pocieranie dłońmi ku górze koniuszka nosa (tzw. „salut alergika”) lub poprzeczna bruzda na jego grzbiecie,
- zaczerwienienie powiek, nastryknięcie spojówek oczu, poziome linie na dolnej powiece (tzw. fałdy Denniego i Morgana), i podkrążone oczy (tzw. „cienie alergiczne”),
- wtórne objawy wynikające z utrudnienia oddychania przez nos: oddychanie przez otwarte usta, przerost błony śluzowej dziąseł, wydłużenie twarzy, nieprawidłowo wyrżnięte zęby [15], [16].

#### Badania dodatkowe

**Badania laryngologiczne** takie jak: rynoskopia (wziernikowanie) przednia i endoskopia jam nosa uwidaczniają typową dla alergii obrzękniętą, blado-sinawą błonę śluzową, wodnistą wydzielinę lub rzadko polipy nosa. Nie są to jednak cechy swoiste wyłącznie dla alergicznego nieżytu nosa [15].

**Alergenowe testy skórne.** Testy skórne są podstawowym badaniem przesiewowym w diagnostyce chorób alergicznych („złoty standard”). Opierają się one na ocenie skórnej reakcji alergicznej z udziałem przeciwciał IgE, a do korzyści z przeprowadzenia testów skórnych należą: potwierdzenie rozpoznania klinicznego i podłoża alergicznego dolegliwości, zapoczątkowanie leczenia przed przewidywanym okresem zwiększonej ekspozycji na alergen (np. przed sezonem pylenia), ustalenie wskazań do eliminacji lub ograniczenia ekspozycji na alergen oraz decyzja o immunoterapii swoistej. Dodatkowo testy skórne uzyskuje się u około ponad 40% populacji, ale tylko u części (około 80%) badanych obserwuje się objawy kliniczne. W diagnostyce chorób nosa i zatok przynosowych najczęściej wykonuje się test punktowy (ang. *prick test*) [15], [16].

**Pomiar stężenia IgE w surowicy.** Aktualnie nie zaleca się przesiewowego badania całkowitego poziomu IgE w celu rozpoznawania alergii ze względu na mniejszą swoistość i czułość w porównaniu z punktowymi testami skórnymi (odpowiednio około 90% i 75%), słabą korelację z występowaniem

alergicznego nieżytu nosa oraz koszt badania. Z kolei pomiar stężenia swoistych IgE w surowicy jest przydatny w sytuacji, gdy nie ma możliwości wykonania testów skórnych, szczególnie u pacjentów z rozległymi zmianami skórnymi lub u niemowląt i małych dzieci; IgE znakowane są najczęściej izotopem promieniotwórczym lub enzymem. Niemniej jednak, ze względu na wartość diagnostyczną zbliżoną do punktowych testów skórnych przy jednoczesnym wyższym koszcie i niższej czułości nie zaleca się ich jako badań przesiewowych [15], [16].

**Test prowokacji donosowej z alergenem.** Polegają na donosowym podaniu znanej dawki alergenu i subiektywnej ocenie pojawiających się objawów przez pacjenta i lekarza lub ocenie obiektywnej za pomocą rynomanometrii (metoda umożliwiającą pomiar oporów przepływu powietrza w górnych drogach oddechowych: nosogardła oraz obydwu jam nosa). Jest to badanie rozstrzygające w przypadku niezgodności pomiędzy wywiadem klinicznym, a wynikami punktowych testów skórnych z alergenami, bądź poziomami swoistych IgE [15], [16].

**Inne badania dodatkowe** mają znaczenie pomocnicze. Badania drożności nosa, takie jak: szczytowy przepływ wdechowy przez nos (ang. *Peak Nasal Inspiratory Flow*, PNIF), rynomanometria, rynometria akustyczna (obrazująca pola przekroju i objętości jamy nosowej), pomocne są w ocenie stopnia drożności nosa. Badania obrazowe wykorzystuje się w ocenie towarzyszącego zapalenia zatok. Cytologia składu komórek błony śluzowej nosa może wykazać zwiększony odsetek eozynofiliów, mastocytów lub rzadko - bazofilów jednak jest badaniem nieswoistym, gdyż nacieki tych komórek występują także w niealergicznym postaciach nieżytów nosa [16], [18].

Subiektywną ocenę dolegliwości związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zaleca się przeprowadzać z wykorzystaniem 10-punktowej skali wizualno-analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS), na której pacjent zaznacza nasilenie dolegliwości (0 punktów – nieznaczne, 10 punktów – maksymalne nasilenie i uciążliwość objawów) [18], [19].

## **2.1.6. Epidemiologia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa**

### **2.1.6.1. Epidemiologia w Polsce**

Częstość występowania chorób alergicznych, w tym także alergicznych nieżytów nosa w populacji polskiej oceniano w badaniu „Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” (ECAP), którego pierwsze wyniki zostały opublikowane w 2009 roku [5]. Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone zostało w latach 2006-2008 w 9 regionach kraju, wśród 22 700 osób podzielonych na trzy grupy wiekowe: 6-7 lat, 13-14 lat oraz 20-44 lata, z których prawie 25% osób poddanych zostało szczegółowym badaniem lekarskim [78], [79].

Na podstawie dostępnych danych wykazano, że średnia częstość objawów alergicznego nieżytu nosa wynosi 22,5% całej populacji, z czego: 23,6% u dzieci w wieku 6-7 lat; 24,6% u młodzieży w wieku 13-14 lat oraz 21% u dorosłych. Częściej chorują mieszkańcy miast niż wsi (30% vs 16%) i pacjenci płci męskiej (24% vs 21,2%) [5]. Według danych kwestionariuszowych programu (N=9 386) występowanie alergicznych nieżytów nosa u dorosłych w wieku 20-44 lat wynosi 22,0% na obszarach miejskich oraz 2,8% na obszarach wiejskich. W przypadku dzieci w wieku 6-7 lat (N=4 510), alergiczny nieżyt nosa występował u 24,3% oraz 3,7% dzieci mieszkających, odpowiednio na terenach miejskich oraz wiejskich. U dzieci w wieku 13-14 lat (N=4 721) alergiczny nieżyt nosa raportowano w przypadku 25,5% oraz 20% dzieci mieszkających, odpowiednio na obszarach miejskich i wiejskich. Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa zostało potwierdzone przez lekarza w 28,9% przypadków. Alergiczny nieżyt nosa o charakterze sezonowym zdiagnozowano u 15,55% pacjentów, a całoroczny - u 15,2% chorych [77]. **Wyniki te lokują Polskę w grupie krajów o najwyższym stopniu występowania alergii górnych dróg oddechowych** [5], [16]. Brak jest jednak aktualnych i dokładnych danych dotyczących zapadalności na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa w populacji polskiej.

#### 2.1.6.2. Epidemiologia na świecie

**Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa** występuje u około 10-30% populacji ludzkiej (tj. około 500-600 milionów osób), w tym około 25% populacji Europy, co powoduje, że **jest uznawane za najczęstszą chorobę alergiczną świata**. Obserwowany od początku XX wieku do chwili obecnej intensywny wzrost zachorowalności na alergiczny nieżyt nosa wydaje się być związany ze wzrostem zanieczyszczenia środowiska, ale także: ze zmianami stylu życia, zwiększonym narażeniem na alergeny, czynniki zawodowe i drażniące, zmianą diety oraz zwiększonym narażeniem na stres. Obecnie choroba ta jest powszechna na wszystkich kontynentach i obserwuje się tendencję do stałego zwiększania się jej zachorowalności. Częstość zachorowań na alergiczny nieżyt nosa wzrasta o 50% na każdą kolejną dekadę, co daje szacowaną chorobowość na poziomie 50% w 2020 roku. Wśród osób zgłaszających się do lekarzy rodzinnych z powodu nieżytu nosa w 30–60% przypadkach to osoby z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, niemniej jednak nadal pozostaje ono schorzeniem zbyt rzadko rozpoznawanym i niedoleczonym, jak większość chorób alergiczych [10], [15], [16].

W ostatnim dziesięcioleciu opublikowano wyniki dwóch dużych badań epidemiologicznych o światowym zasięgu: *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC) oraz *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) [78], [79], mających na celu ocenę częstości występowania chorób alergiczych, w tym także alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Z danych uzyskanych w badaniu o akronimie ISAAC oceniającym występowanie chorób alergiczych w 56 krajach różnych regionów świata u 768 591 dzieci w wieku 13-14 lat, oszacowano występowanie

alergicznego nieżytu nosa wśród młodzieży na od 1,4% do 39,7%, średnio: 7,5%. Badaniem o akronimie ECRHS I objęto 15 krajów, przede wszystkim europejskich, w których ankietowano 16 786 osób dorosłych w wieku od 20 do 44 lat. Pomimo, że badanie to dotyczyło głównie epidemiologii astmy i alergii, pozwoliło jednak na oszacowanie średniej częstości występowania alergicznego nieżytu nosa średnio na 20,9%, w tym całorocznego alergicznego nieżytu nosa na 4,1%. Badanie ECRHS II, stanowiące rozszerzoną wersję poprzedniej fazy przeprowadzono w 38 ośrodkach w 18 państwach i obejmowało ono populację ponad 380 000 respondentów. Badania te potwierdziły, że zarówno alergiczne, jak i niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa stosunkowo często współistnieje z astmą [78], [79]. Należy także zaznaczyć, że ogólnopolskie badanie epidemiologiczne o akronimie ECAP stanowiło kontynuację międzynarodowych badań ECRHS II oraz ISAAC [5].

Zachorowalność na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa jest większa w krajach rozwiniętych, w obrębie aglomeracji miejsko-przemysłowych w porównaniu do obszarów wiejskich. Jak większość chorób alergicznych, może wystąpić w każdym wieku, jednak częstość występowania jest zdecydowanie najmniejsza u dzieci poniżej 5. roku życia, potem gwałtownie wzrasta w okresie dojrzewania i jest bardzo częstym schorzeniem u osób pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. U 80% chorych objawy pojawiają się przed 20. rokiem życia. Ocenia się, że u dzieci choroba częściej dotyczy chłopców, natomiast u dorosłych występuje jednakowo u obu płci [15], [17].

### **2.1.7. Postępowanie terapeutyczne w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa - wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practical guidelines*)**

#### **2.1.7.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej**

Aktualnie obowiązujące w Polsce wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa opracowane zostały na podstawie wytyczne międzynarodowych organizacji zajmujących się zagadnieniami chorób alergicznych, przede wszystkim *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) [18], [19], ale także: *World Allergy Organization* (WAO), *The International Primary Care Respiratory Group* (IPCRG), *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI), *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) oraz *American College of Allergy Asthma and Immunology* (ACAAI), jak również wybranych stanowisk Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [16]. Są one zbieżne z ogólnymi wytycznymi (ang. *practical guidelines*) dotyczącymi postępowania terapeutycznego u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przedstawionymi w rozdziale poniżej.

### 2.1.7.2. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej

**Najważniejsze wytyczne praktyki klinicznej** dotyczące postępowania terapeutycznego w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa opracowane zostały w ramach projektu *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) i opublikowane po raz pierwszy w 2001 roku, a następnie modyfikowane w 2008 i 2010 roku. Wytyczne ARIA stanowią konsensus ekspertów kilkudziesięciu organizacji zajmujących się zagadnieniami chorób alergicznych [18], [19], [20]. Są to najbardziej aktualne wytyczne opracowane w ramach projektu ARIA.

**Celem leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i rozwojowi chorób współistniejących, w tym także astmy oskrzelowej.** Optymalne leczenie powinno uwzględniać: aktualną klasyfikację alergicznego nieżytu nosa, nasilenie objawów, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowanych leków (zwłaszcza w przypadku dzieci), a także preferencje pacjenta, prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń lekarskich, koszt terapii oraz współwystępowanie innych schorzeń. Bardzo istotną rolę w strategii postępowania w leczeniu alergicznego nieżytu nosa ma odpowiednia edukacja pacjenta i rodziny [16], [18].

Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa opracowany przez *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) w 2008 roku i aktualnie obowiązujący, obejmuje:

- postępowanie nefarmakologiczne,
- leczenie farmakologiczne,
- immunoterapię swoistą będącą jedyną możliwością leczenia przyczynowego,
- zabieg chirurgiczny jako leczenie uzupełniające [18].

Postępowanie nefarmakologiczne obejmuje metody prewencji wtórnej czyli unikanie ekspozycji na alergeny (zwłaszcza alergeny: zawodowe, zwierząt i pleśni). Ponadto można zalecać chorym płukanie błony śluzowej nosa roztworem soli fizjologicznej w celu zmniejszenia objawów oraz mechanicznego usuwanie alergenu z błony śluzowej nosa [16], [18].

Do preparatów stosowanych **w farmakologicznym leczeniu** alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa należą:

- *glikokortykosteroidy*: donosowe glikokortykosteroidy (np. beklometazon, budezonid, flutykazon) uważa się za najskuteczniejsze leki w terapii alergicznego nieżytu nosa; działają one na wszystkie stadia reakcji IgE-zależnej w przebiegu schorzenia i wpływają na wszystkie jego objawy (także ze strony oczu), zwłaszcza blokadę nosa i zaburzenia węchu; w razie wyjątkowo nasilonych objawów

i braku reakcji na inne leki stosowane w alergicznym nieżycie nosa dopuszcza się zastosowanie glikokortykosteroidów doustnych, wyłącznie u dorosłych (np. prednizolon w dawce początkowej 20-40 mg na dobę);

- *leki przeciwhistaminowe*: inhibitory receptora typu H1 podawane miejscowo lub doustnie są najskuteczniejsze u chorych z dominującymi objawami histaminozależnymi, takimi jak: wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa i kichanie oraz z towarzyszącymi objawami ze strony oczu; słabo działają natomiast na blokadę nosa, nieswoistą nadreaktywność błony śluzowej oraz zaburzenia węchu; leki przeciwhistaminowe najnowszej generacji wykazują także szereg działań pozareceptorowych;
- *leki przeciwleukotrienowe* (np. montelukast, zafirlukast): blokują działanie leukotrienów cysteinylowych będących mediatorami stanu zapalnego na komórki docelowe mięśni gładkich oskrzeli i śluzowe w oskrzelach; jeden z najczęściej stosowanych leków – montelukast uważa się za mniej skuteczny niż glikokortykosteroidy donosowe i na równi skuteczny z inhibitorami receptora H1 w leczeniu okresowego nieżyty nosa;
- *stabilizatory błon mastocytów i bazofilów* (np. kromoglikan sodowy, nedokromil, do stosowania miejscowego): stosowanie kromonów w terapii alergicznego nieżyty nosa zaleca się w ostatniej kolejności po donosowych glikokortykosteroidów oraz inhibitorach receptora H1 (zarówno donosowych, jak i doustnych), ponieważ są od nich mniej skuteczne; w praktyce kromony stosuje się w razie przeciwwskazań lub działań niepożądanych innych leków stosowanych w terapii alergicznego nieżyty nosa; ich zaletą jest dobry profil bezpieczeństwa;
- *leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa* (np. efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna, tetrazyolina): preparaty o działaniu sympatykomimetycznym nie wykazują działania przeciwzapalnego i zalecane są wyłącznie do stosowania doraźnego w razie silnej blokady nosa; preparaty donosowe z tej grupy wydają się skuteczniejsze od doustnych, działają szybko (<10 minut), ale mogą wywoływać tachyfilaksję (zjawisko występowania dość szybkiej utraty wrażliwości na lek w przypadku jego częstego - bez odpowiednich przerw – podawania) i wtórny nieżyt polekowy w wyniku degeneracyjnego wpływu na komórki nabłonka nosa;
- *leki antycholinergiczne*: bromek ipratropium stosuje się w celu opanowania wodnistego wycieku z nosa w przebiegu alergicznego nieżyty nosa; nie wpływa on na zmniejszenie nasilenia kichania ani blokadę nosa [16], [18], [19].

**Tabela 2. Wpływ różnych klas leków na objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa według wytycznych praktyki klinicznej ARIA [17], [18].**

Klasa leków	Droga podania	Największa skuteczność	Umiarkowana skuteczność	Najmniejsza skuteczność
<b>Leki przeciwhistaminowe</b>	doustna	kichanie, wodnisty wyciek, świąd	objawy oczne	niedrożność nosa
	donosowa	wodnisty wyciek	kichanie, niedrożność nosa, świąd	objawy oczne
<b>Glikokortykosteroidy</b>	donosowa/doustna	kichanie, wodnisty wyciek	niedrożność nosa, świąd	objawy oczne
<b>Stabilizatory błon mastocytów</b>	donosowa	-	-	kichanie, wodnisty wyciek, świąd, objawy oczne, niedrożność nosa
<b>Leki sympatykomimetyczne</b>	donosowa	-	niedrożność nosa	kichanie, wodnisty wyciek, świąd, objawy oczne
	doustna	-	-	kichanie, wodnisty wyciek, świąd, objawy oczne, niedrożność nosa
<b>Leki antycholinergiczne</b>	donosowa	wodnisty wyciek	-	kichanie, świąd, objawy oczne, niedrożność nosa
<b>Leki antyleukotrienowe</b>	doustna	-	niedrożność nosa, objawy oczne	kichanie, wodnisty wyciek, świąd

Podsumowując najważniejsze zalecenia ARIA dotyczące farmakoterapii:

- **leki przeciwhistaminowe drugiej generacji podawane doustnie i donosowo są rekomendowane w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek u dorosłych oraz dzieci;**
- **rekomendowane jest stosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, które nie wykazują działania sedatywnego oraz interakcji z cytochromem P-450;**
- donosowe leki przeciwhistaminowe są rekomendowane do stosowania u pacjentów dorosłych oraz dzieci z okresowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W przypadku dorosłych i dzieci z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa sugeruje się nie podawanie donosowych leków przeciwhistaminowych ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i profil bezpieczeństwa takiego postępowania;
- **sugeruje się stosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych nowej generacji ponad preparatami podawanymi donosowo w przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci z okresowym, a także przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa;**
- leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji nie są rekomendowane ze względu na profil bezpieczeństwa, przy dostępności leków drugiej generacji;



- glikokortykosteroidy podawane donosowo są rekomendowane w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych oraz dzieci; stanowią one najbardziej skuteczne leki w leczeniu tego schorzenia;
- krótkotrwała terapia doustnymi glikokortykosteroidami jest rekomendowana w przypadku pacjentów z umiarkowanymi lub bardzo nasilonymi objawami nosowymi lub/i ocznymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez dotychczasowe leczenie;
- glikokortykosteroidy podawane domięśniowo oraz długoterminowe stosowanie glikokortykosteroidów doustnych nie jest rekomendowane ze względu na profil bezpieczeństwa;
- miejscowe stosowanie kromonów jest rekomendowane w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, ale charakteryzują się one umiarkowaną skutecznością;
- doustne leki przeciwleukotrienowe (montelukast) są rekomendowane do stosowania u pacjentów dorosłych oraz dzieci z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz u dzieci w wieku przedszkolnym z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W przypadku pacjentów dorosłych z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwleukotrienowych;
- bromek ipratropium jest rekomendowany do stosowania w celu zmniejszenia nasilenia wodnistej wydzieliny z nosa w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa;
- leki sympatykomimetyczne podawane donosowo mogą być stosowane przez krótki okres czasu w przypadku występowania niedrożności nosa;
- leki sympatykomimetyczne podawane doustnie (także w skojarzeniu z lekami antyhistaminowymi) mogą być stosowane w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, należy jednak pamiętać o częstych działaniach niepożądanych związanych z ich stosowaniem [18], [19], [20].

Skuteczność terapii farmakologicznej zależy: od stopnia nasilenia objawów, odpowiedniego doboru leków, prawidłowego i długotrwałego ich stosowania w odpowiednich dawkach, jak również odpowiednio wczesnego rozpoczęcia terapii tj. przed okresem narażenia na alergeny sezonowe [16].

W okresowym alergicznym nieżycie nosa o nasileniu łagodnym zaleca się stosowanie inhibitorów receptora H1, przede wszystkim doustnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji lecz też donosowych leków przeciwhistaminowych. Lekami drugiego rzutu są leki przeciwleukotrienowe (w razie towarzyszącej astmy) oraz kromony (głównie w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych innych leków). W przypadku okresowego nieżyty nosa o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, a także alergicznego nieżyty nosa o charakterze przewlekłym i łagodnym nasileniu preferowanymi preparatami są donosowe glikokortykosteroidy. Stosuje się także H1-blokery, ogólnie lub donosowo. Dobór leku zależy od dominujących objawów (objawy histaminozależne, takie jak wodnisty wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa czy nasilona blokada nosa) oraz preferencji pacjenta. Kromony i leki przeciwleukotrienowe pozostają lekami drugiego rzutu. Efekty zastosowanego leczenia należy ocenić

po upływie 2-4 tygodni. W przypadku stwierdzenia poprawy w zakresie zmniejszenia objawów zaleca się utrzymanie terapii przez miesiąc, natomiast brak poprawy stanowi wskazanie do zwiększenia intensywności leczenia. W leczeniu przewlekłego nieżytu nosa o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, w pierwszej kolejności zaleca się glikokortykosteroid donosowy, a następnie – doustne leki przeciwhistaminowe II generacji. Leki przeciwleukotrienowe stosuje się w razie współistniejącej astmy. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się po upływie 2-4 tygodni. W przypadku poprawy utrzymuje się leczenie przez co najmniej miesiąc lub/i zmniejsza intensywność leczenia, natomiast w razie braku poprawy można zwiększyć dawkę donosowego glikokortykosteroidu lub dołączyć drugi lek (np. inhibitor H1 jeśli uprzednio zastosowano donosowy glikokortykosteroid lub donosowy glikokortykosteroid - jeśli chory otrzymywał lek przeciwhistaminowy). Brak dalszej poprawy jest wskazaniem do ponownej oceny chorego i rozważenia przyczyn niepowodzenia leczenia, m.in. oceny stosowania się pacjenta do zaleceń dotyczących częstości stosowania i dawki leku lub oceny techniki stosowania leków donosowych. Należy także rozważyć nieprawidłową diagnozę lub inne nakładające się na alergiczny nieżyt nosa dodatkowe przyczyny objawów klinicznych. Można również doraźnie dołączyć lek obkurczający naczynia błony śluzowej nosa w celu jego udrożnienia nosa lub ipratropium – w przypadku występowania wodnistej wydzieliny. W bardzo ciężkich przypadkach stosuje się krótki cykl doustnych glikokortykosteroidów. Leczenie chirurgiczne ma charakter terapii wspomagającej i polega na usunięciu zmian wtórnych powstałych w nosie i zatokach przynosowych w przebiegu przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (polipektomia, mukotomia) [16], [17], [18], [19].

Swoista immunoterapia (ang. *Specific Immunotherapy, SIT*) polega na podawaniu stopniowo wzrastających dawek alergenu (w postaci standaryzowanej szczepionki podawanej podskórnie lub podjęzykowo o określonej aktywności biologicznej i immunogennej), co wywołuje u pacjenta rozwój tolerancji immunologicznej prowadzącej do złagodzenia objawów klinicznych alergii o podłożu IgE-zależnym. Swoista immunoterapia może zmieniać naturalny przebieg choroby poprzez modulację funkcji limfocytów T, a także zapobiega rozwojowi nowych uczuleń i astmy oskrzelowej. Skuteczność SIT potwierdzono w przypadku alergenów pyłków traw, drzew i chwastów, roztoczy kurzu domowego, zarodników grzybów pleśniowych (*Alternaria* i *Cladosporium*). Poza alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wskazania do swoistej immunoterapii obejmują także: alergiczne zapalenie spojówek lub astma u pacjentów, u których potwierdzono IgE-zależną etiologię schorzenia oraz reakcję anafilaktyczną w przebiegu po ukąszeniu przez owady błonkoskrzydłe [16], [18]. W Polsce szczepionki stosuje się zwykle drogą podskórną lub rzadziej podjęzykową. Terapia trwa co najmniej 3-5 lat z okresową oceną efektu leczenia trwania terapii, a decyzję o jej zakończeniu podejmuje się indywidualnie [16].

Nową metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym jest wykorzystanie w terapii przeciwciał monoklonalnych anti-IgE. Podawany podskórnym omalizumab stanowi rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiążąc się z przeciwciałami IgE hamuje ich interakcję z mastocytami i bazofilami. Badania kliniczne wykazały, że omalizumab stosowany u dorosłych, jak i dzieci z alergicznym nieżytem nosa zmniejsza wszystkie jego objawy nosowe poprzez hamowanie odpowiedzi immunologicznej wyzwalanej przez alergen w obrębie błony śluzowej, jak i wpływa na poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia [18].

Wytyczne ARIA zwracają również uwagę na metody postępowania inne niż stosowanie substancji drobnocząsteczkowych, mogące mieć zastosowanie w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, takie jak: desensytyzacja neuronalna (desensytyzacja obwodowych zakończeń nerwowych za pomocą kapsaicyny), irygacje błony śluzowej solą fizjologiczną (usuwanie alergenów, śluzu i redukcja świądu), stosowanie prebiotyków, np. *Lactobacillus rhamnosus* lub *Bifidobacterium breve* (stymulacja wytwarzania interleukin przeciwzapalnych i indukowanie immunologicznej tolerancji na alergen), donosowa fototerapia (apoptoza limfocytów T i innych komórek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej oraz zahamowanie uwalniania mediatorów stanu zapalnego), a także terapia za pomocą dalekiej podczerwieni (usprawnienie przepływu krwi w obrębie błony śluzowej nosa) [17], [18]. Należy jednak podkreślić, że w zaktualizowanych wytycznych ARIA opublikowanych w 2010 roku nie zaleca się stosowania fototerapii ani innych technik fizycznych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania [19].

### **2.1.7.3. Pozostałe wytyczne praktyki klinicznej**

Wytyczne opracowane przez *South African Allergic Rhinitis Working Group* (SAARWG) i opublikowane w 2012 roku [21] podkreślają znaczenie donosowych glikokortykosteroidów jako złotego standardu w leczeniu pierwszego rzutu przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o umiarkowanie nasilonym lub ciężkim przebiegu. W niniejszych wytycznych wskazano także na wyniki badań klinicznych, w których wykazano, że donosowe glikokortykosteroidy są bardziej skuteczne od doustnych leków przeciwhistaminowych w zakresie łagodzenia objawów nosowych, ponadto mogą optymalizować odpowiednią kontrolę schorzeń współistniejących, takich jak: astma, zapalenie zatok, zapalenie spojówek oraz ucha środkowego. W przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o łagodnym nasileniu objawów lub charakterze sezonowym (jak zaznaczono, rzadko występującym w Afryce Południowej) zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji niewykazujących działania sedatywnego. Miejscowe stosowanie leków sympatykomimetycznych jest zalecane w łagodzeniu objawu niedrożności nosa, jednak nie dłużej niż 7-10 dni. U pacjentów z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa opornym na leczenie i w znacznym stopniu obniżającym jakość życia zalecana jest immunoterapia [21].

Obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej w zakresie algorytmu postępowania terapeutycznego, jak i diagnostycznego, a także klasyfikacji oraz oceny stopnia nasilenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, opublikowane w 2010 roku przez Ministerstwo Zdrowia w Singapurze [22] oparte są bezpośrednio na międzynarodowych wytycznych ARIA z 2008 roku [18].

W dokumencie będącym konsensusem grupy ekspertów z *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* w zakresie leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa opublikowanym w 2000 roku [23] funkcjonuje jeszcze nieaktualna obecnie klasyfikacja tego schorzenia (podział na sezonowy i całoroczny alergiczny nieżyt nosa). W wytycznych tych podkreślono, że doustne leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji (chlorfeniramina, difenhydramina, prometazyna oraz tiprolidyna) są coraz rzadziej stosowane ze względu na swoje działanie sedatywne oraz antycholinergiczne, a ponadto krótki okres półtrwania ogranicza ich zastosowanie w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Zaznaczono, że nowsze leki przeciwhistaminowe wykazują skuteczność w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa; ograniczają kichanie, nasilenie świądu i wodnistej wydzieliny ale nie są wystarczająco skuteczne w przypadku niedrożności nosa. Wytyczne *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* wskazują na leki przeciwhistaminowe drugiej generacji stosowane raz na dobę w dawkach rekomendowanych jako preferowane leczenie z wyboru u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Z kolei, stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych jest rekomendowane do łagodzenia nieznacznie nasilonych objawów oraz jako leczenie wspomagające przy jednoczesnym regularnym przyjmowaniu leków doustnych. Według wytycznych stosowanie donosowych glikokortykosteroidów stanowi wysoce skuteczne leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa o umiarkowanie lub/i bardzo nasilonych oraz całorocznych objawach. Należy tu podkreślić, że w niniejszych wytycznych wśród zalecanych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji wymienione są: astemizol oraz terfenadyna, które aktualnie wycofane są z lecznictwa z powodu kardiotoxyczności, ponadto nie uwzględniają one niedostępnych ówczesnie najnowszych leków przeciwhistaminowych, takich jak desloratadyna lub lewocetyryzyna [23].

## 2.2. Pokrzywka

### 2.2.1. Opis problemu zdrowotnego

Pokrzywka stanowi niejednorodny zespół chorobowy charakteryzujący się nagłym pojawianiem się bąbli pokrzywkowych, którym często towarzyszą objawy obrzęku naczynioruchowego. Bąbel pokrzywkowy stanowi pierwotny wykwit uwarunkowany obrzękiem obejmującym górne warstwy skóry właściwej. Kształt oraz rozmiary bąbli pokrzywkowych bywają różne i zwykle towarzyszy im świąd i/lub pieczenie skóry. Typowe bąble pokrzywkowe są: swędzące, dobrze odgraniczone od otoczenia i bledną przy ucisku. Utrzymują się one zazwyczaj od 1 do 24 godzin i ustępują bez pozostawienia śladu. Jeżeli proces chorobowy umiejscowiony jest w głębszych warstwach skóry właściwej oraz obejmuje tkankę podskórną, wówczas określa się go mianem obrzęku naczynioruchowego [13].

**Zmiany skórne w przebiegu pokrzywki, jak i towarzyszący im świąd czy bolesność w znacznym stopniu wpływają na jakość życia i funkcjonowanie chorych.** Nie powodując zagrożenia życia, bywają niedoceniane przez lekarzy, jednak w odczuciu samych chorych znacząco obniżają komfort życia, a także powodują uczucie zmęczenia, trudności w zasypianiu. Każda zmiana widoczna na skórze i wpływająca na wygląd zewnętrzny powoduje również dyskomfort psychiczny i wyzwała reakcje emocjonalne takie jak: gniew, rozdrażnienie, a następnie zaburzenia dotyczące zdrowia psychicznego. Ponad połowa pacjentów z przewlekłą pokrzywką raportuje odczuwalne ograniczenie w codziennej aktywności, a u 75% osób występują problemy ze snem [8], [14]. **Na podstawie badań epidemiologicznych [80] wykazano, że obciążający wpływ przewlekłej pokrzywki idiopatycznej na jakość życia pacjentów jest porównywalny z poziomem jakości życia pacjentów z niedokrwioną chorobą serca.**

### 2.2.2. Patomechanizm pokrzywki

W przebiegu reakcji pokrzywkowej kilka godzin po zadziałaniu bodźca sprawczego dochodzi do rozwoju objawów charakterystycznych dla późnej fazy procesu chorobowego. Kluczowymi komórkami biorącymi udział w reakcji pokrzywkowej są mastocyty i granulocyty zasadochłonne - bazofile, a głównym mediatorem – histamina uwalniana z mastocytów i odpowiedzialna za powstanie rumienia, bąbla pokrzywkowego oraz obrzęku [3]. Patomechanizm zmian pokrzywkowych zależy od wielu czynników etiologicznych, które powodują aktywację i degranulację komórki tucznej. Komórki tuczne, czyli mastocyty reagują na bodźce immunologiczne oraz nieimmunologiczne [2].

Ze względu na etiopatogenezę wyróżniamy:

- **pokrzywkę idiopatyczną** (samoistną),

- **pokrzywki immunologiczne,**
  - autoimmunologiczną (obecność autoprzeciwciał przeciw IgE lub receptorom powierzchniowym komórek tucznych i bazofilów; Fc RI),
  - alergiczną (reakcja nadwrażliwości typu I mediowana przez IgE; wywołana swoistym alergenem działającym ogólnie np. lekami, pokarmami, pyłkami lub kontaktowa wywołana np. lateksem lub naskórkiem i sierścią zwierząt),
  - związaną z tworzeniem się i dokładaniem kompleksów immunologicznych w tkankach (pokrzywkowe zapalenie naczyń krwionośnych),
  - mediowaną przez składowe dopełniacza (niedobory inhibitora esterazy C1),
- **pokrzywki nieimmunologiczne;**
  - związane z bezpośrednią degranulacją komórek tucznych przez określone substancje (np. opioidy, polimyksyna B, kurara, kontrasty, toksyny roślin i owadów, sole żółci, detergenty),
  - leukotrienowa, związana z działaniem pseudoalergenów pokarmowych (barwniki azowe, substancje konserwujące żywność), aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
  - związana z hamowaniem enzymu konwertazy angiotensyny (stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny) [2], [24].

W immunologicznym sposobie aktywacji mastocytu wyróżnia się reakcje z udziałem IgE i ściśle zdefiniowanego alergenu (pokrzywki alergiczne), autoprzeciwciał, kompleksów immunologicznych i układu dopełniacza. W pokrzywce alergicznej alergenami mogą być leki (np. penicylina), produkty spożywcze (ryby, orzechy), jady owadów błonkoskrzydłych (pszczoł, os), alergeny pasożytów lub alergeny wziewne. Autoprzeciwciała o właściwościach anty-IgE, należące do klasy IgG, mogą aktywować mastocyt w mechanizmie immunologicznym w pokrzywce towarzyszącej zapaleniu oraz w idiopatycznej postaci tej choroby, w której stwierdza się cząsteczki białka o masie 100 kD, mające aktywność autoprzeciwciała skierowanego przeciwko fragmentowi  $\alpha$  receptora dla IgE o wysokim powinowactwie. Pobudzenia mastocytu na drodze immunologicznej niezależnej od IgE wiąże się z aktywacją układu dopełniacza przez kompleksy immunologiczne i powstaniem anafilatoksyn (C3a, C5a), które degranulują komórki tuczne oraz działają chemotaktycznie na neutrofile i eozynofile. Układ dopełniacza odgrywa również istotną rolę w nieimmunologicznym pobudzeniu mastocytu. Istotne znaczenie w patomechanizmie pokrzywki mają mediatory naczynioaktywne uwalniane z komórek efektorowych albo wprowadzone do skóry przez ukłucia roślin i owadów, które powodują zaburzenie w mikrokrażeniu skóry. Mediatory działają na postkapilarne żyły i włosniczki, powodują kurczenie się komórek śródbłonna, a tym samym powstawanie przestrzeni międzykomórkowych oraz zwiększenie przepuszczalności naczyń [2].

Mastocyty (poza najważniejszą histaminą) są również źródłem innych mediatorów mających udział w etiopatogenezie pokrzywki, do których należą: proteoglikany i proteazy serynowe, eikozanoidy, cytokiny (TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8) oraz czynniki chemotaktyczne (ECF-A, PAF). Czynniki chemotaktyczne uwalniane z mastocytów oraz prozapalne cytokiny (TNF- $\alpha$ , IL-6) mają właściwości chemotaktyczne w odniesieniu do komórek prozapalnych; po upływie 2 do 8 godzin obserwuje się napływ neutrofilii, następnie eozynofili, natomiast w ciągu 24 do 48 godzin powstają nacieki złożone z głównie z makrofagów i limfocytów. Komórki zapalne aktywując czynniki uwalniające histaminę umożliwiają ponowną degranulację komórek tucznych. Ponadto, są one źródłem mediatorów blokujących miejscowy drenaż limfatyczny powodujących objawy stwardnienia skóry, a także prowadzą do rozwoju zapalenia naczyń obserwowanego w niektórych przypadkach pokrzywki. W pokrzywce obserwuje się zjawisko dodatniego sprzężenia zwrotnego pomiędzy zachodzącymi niezależnie procesami zapalnymi. Przykładowo aminy biogenne i inne mediatory pokrzywkowe uwalniane przez komórki tuczne aktywują dopełniacz, a produkty degradacji dopełniacza mogą powodować uwalnianie wspomnianych mediatorów z mastocytów. Ponadto istnieją liczne inhibitory endogenne unieczynnijające mediatory mastocytarne, a zmiany w ich zakresie mogą prowadzić do rozwoju objawów pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego (niedobór inhibitora C1-esterazy w przypadku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego) [2], [12].

### 2.2.3. Klasyfikacja pokrzywki

Pokrzywka należy do schorzeń o złożonej i wieloczynnikowej etiologii oraz patomechanizmie, które w znacznym stopniu utrudniają jednoznaczną klasyfikację poszczególnych postaci klinicznych. Dwoma głównymi kryteriami klasyfikacji pokrzywek pozostają czas trwania schorzenia oraz rodzaj bodźca prowokującego wysiew bąbli pokrzywkowych [2].

W ramach klasyfikacji klinicznej wyróżnia się:

- **pokrzywkę zwykłą**, w najnowszych wytycznych określaną jako spontaniczną,
  - ostrą (do 6 tygodni trwania czynnych zmian skórnych),
  - przewlekłą (ponad 6 tygodni trwania czynnych zmian skórnych),
- **pokrzywki fizykalne**,
  - mechaniczne (pokrzywka opóźniona z ucisku, pokrzywka wywołana – dermatografizm, pokrzywka/obrzęk wywołany wibracjami),
  - termiczne (pokrzywka z zimna, pokrzywka ciepła, pokrzywka słoneczna),
  - inne (pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka wodna, pokrzywka/anafilaksja wywołana wysiłkiem),
- **pokrzywkę kontaktową** (kontakt z alergenem lub substancją chemiczną),
- **pokrzywkę naczyniową**,

- **obrzęk naczynioruchowy bez bąbli pokrzywkowych,**
  - idiopatyczny,
  - indukowany lekami,
  - powodowany wrodzonym lub nabytym niedoborem inhibitora esterazy C1,
- **zespoły autoimmunologiczne,**
  - dziedziczne (np. okresowe zespoły zależne od kriopiryny),
  - nabyte (np. *Zespół Schnitzlera*) [3], [24].

Według wytycznych opracowanych przez *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)*, *Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN)* *European Dermatology Forum (EDF)* oraz *World Allergy Organization (WAO)* pokrzywka naczyniowa, pokrzywka barwnikowa, rodzinna pokrzywka z zimna, obrzęk naczynioruchowy związany z niedoborem inhibitora C1 esterazy (nabyty lub wrodzony) lub inne zespoły chorobowe, w skład których wchodzi objawy pokrzywkowe (np. zespół Wellsa, zespół Gleicha lub zespół *Schnitzlera*) nie są uważane za klasyczne odmiany pokrzywki, ze względu na zupełnie odmienny patomechanizm [3].

W przypadku pokrzywki ostrej, gdy objawy są ściśle czasowo powiązane z działaniem potencjalnego czynnika wywołującego (np. określonego alergen), klasyfikacja schorzenia nie budzi wątpliwości. Rozpoznanie i eliminacja czynnika wywołującego pokrzywkę jest stosunkowo łatwe w przypadku pokrzywki fizycznej i pokrzywki ostrej, natomiast trudniejsze do przeprowadzenia w wielu przypadkach pokrzywki przewlekłej [2].

Formę schorzenia, w przypadku której potwierdzenie obecności czynnika sprawczego okazuje się niemożliwe określa się pokrzywką idiopatyczną. W przebiegu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (ang. *Chronic Idiopathic Urticaria, CIU*) swędzące bąble utrzymują się ponad 6 tygodni i mogą nawracać [8].

Stosunkowo niedawno zwrócono uwagę na możliwość udziału zjawisk autoagresji w etiopatogenezie pokrzywki, dzięki zidentyfikowaniu autoprzeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko IgE oraz przeciwko podjednostce  $\alpha$  receptora o wysokim powinowactwie dla fragmentu Fc immunoglobuliny E (Fc $\epsilon$ RI). Funkcjonalne autoprzeciwciała ulegają związaniu na powierzchni komórek tucznych lub bazofilów, co prowadzi do degranulacji tych komórek i wydzielania histaminy oraz innych mediatorów zapalenia, będąc w konsekwencji przyczyną wysiewu bąbli pokrzywkowych [24]. W wytycznych opracowanych w 2008 roku przez m.in. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* oraz *Global Allergy and Asthma European Network*, nie zróżnicowano przewlekłej pokrzywki idiopatycznej oraz przewlekłej pokrzywki wskazując, że w wielu przypadkach pokrzywki uznawanych wcześniej za samoistną potwierdzono obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciw IgE lub receptorom Fc $\epsilon$ RI. Coraz bardziej powszechny jest więc obecnie pogląd, że blisko połowa chorych,



zaliczanych uprzednio do grupy przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, to w istocie pacjenci cierpiący na pokrzywkę autoimmunologiczną [8], [14].

Pomimo, że u 30-50% pacjentów pokrzywka ma prawdopodobnie podłoże autoimmunologiczne, nadal czynniki powodujące jej wystąpienie pozostają nieuchwytnie u wysokiego odsetka chorych, niemniej jednak w przypadku wszystkich rodzajów pokrzywki najistotniejszym mediatorem reakcji alergicznej pozostaje histamina [7], [8].

#### **2.2.4. Czynniki ryzyka pokrzywki**

Czynniki ryzyka wystąpienia pokrzywki zostały już częściowo opisane w rozdziałach 2.2.2. oraz 2.2.3. dotyczących patomechanizmu i klasyfikacji pokrzywek. Do najczęstszych czynników ryzyka pokrzywki należą reakcje alergiczne. Należy tu podkreślić istotne znaczenie atopii czyli genetycznie uwarunkowanej predyspozycji do nadmiernej produkcji przeciwciał klasy IgE w odpowiedzi na kontakt z alergenem, który występuje w środowisku. Do czynników ryzyka pokrzywki, poza kontaktem ze swoistymi alergenami (m.in.: lekami, np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, a także składnikami pokarmowymi, naskórką zwierząt, jadem owadów, pyłkami roślin, kurzem), należą także czynniki fizyczne (typu ucisk, kontakt z zimnym/gorącym powietrzem, wodą lub promieniowanie świetlne), a także kontakt z różnymi substancjami chemicznymi wywołującymi pokrzywkę na drodze nieimmunologicznej (m.in.: lekami, np. inhibitorami konwertazy angiotensyny, a także detergentami, barwnikami i konserwantami obecnymi w żywności, jadami) [2], [3], [24].

Do innych czynników związanych z ryzykiem wystąpienia pokrzywki należą: płeć żeńska, ostre i przewlekłe infekcje, w tym: zakażenia parazytologiczne, bakteryjne i wirusowe, zaburzenia psychosomatyczne i emocjonalne (nadmierny stres), zaburzenia endokrynologiczne, takie jak: podwyższony poziom progesteronu lub dysfunkcje tarczycy [3].

#### **2.2.5. Postępowanie diagnostyczne w pokrzywce**

Najnowsze, aktualnie obowiązujące wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego w pokrzywce zostały opracowane w 2008 roku podczas międzynarodowego spotkania panelu ekspertów związanych z takimi organizacjami jak: *Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)*, *Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN)*, *European Dermatology Forum (EDF)* oraz *World Allergy Organization (WAO)* i opublikowane w 2009 roku [3], [4]. Na niniejsze wytyczne powołują się również polscy eksperci kliniczni [13].

Ze względu na heterogenność pokrzywek i możliwość wielu potencjalnych przyczyn choroby zaleca się przeprowadzanie rutynowo u każdego pacjenta dokładnego badania podmiotowego oraz w celu wykluczenia poważnych schorzeń układowych, podstawowych badań laboratoryjnych. Ustalenie i dokładna charakterystyka czynnika stymulującego rozwój objawów klinicznych pokrzywki ma podstawowe znaczenie, gdyż warunkuje zastosowanie skutecznego leczenia chorych. Wymaga to od lekarza przeprowadzenia niezwykle szczegółowego badania podmiotowego, przedmiotowego, wielu badań dodatkowych oraz szeregu zróżnicowanych prób prowokacyjnych [3].

Zaleca się, aby wywiad z pacjentem chorującym na pokrzywkę przewlekłą zbierać bardzo starannie, najlepiej dwukrotnie, uwzględniając wszelkie możliwe potencjalne przyczyny prowokujące wysiewy. W zakresie badania podmiotowego uwzględnić należy takie informacje jak: kiedy miał miejsce pierwszy epizod pokrzywkowy, częstotliwość wysiewów bąbli pokrzywkowych, okres utrzymywania się zmian skórnych, czas trwania stanów bezobjawowych, wielkość, kształt i lokalizacja zmian skórnych, współistnienie objawów obrzęku naczynioruchowego, nasilenie objawów podmiotowych takich jak świąd skóry, ból, wywiad rodzinny w zakresie pokrzywki oraz atopii, występowanie w przeszłości lub obecne współistnienie chorób alergicznych czy infekcyjnych, endokrynopatii lub innych zaburzeń internistycznych, związek występowania objawów pokrzywki z ekspozycją na czynniki fizyczne lub wysiłek fizyczny, stosowanie rozmaitych leków (niesteroidowe leki przeciwzapalne, szczepionki odpornościowe lub alergenowe, hormony, antybiotyki, leki przeczyszczające, krople do oczu, nosa, uszu itd.), związek ze spożytym pokarmem (dieta), rodzaj pracy zawodowej lub kierunek kształcenia się chorego, hobby, związek wysiewów zmian skórnych z sezonem roku, implanty chirurgiczne, stomatologiczne lub ortopedyczne, związek z cyklem miesięczkowym u kobiet, związek ze stresem emocjonalnym, zastosowane leczenie i reakcja na terapię oraz jej efekt kliniczny itd. [3], [13].

W związku z klarownym wywiadem chorobowym łatwiej jest zatem ustalić związek przyczynowy pomiędzy czynnikami sprawczymi a występowaniem objawów klinicznych. Alergia typu I jest mało prawdopodobna u pacjentów z objawami utrzymującymi się przez większość dni w tygodniu, znacznie częściej u takich pacjentów zdarzają się reakcje pseudoalergiczne na produkty żywnościowe lub dodatki spożywcze. Przydatne może być wprowadzenie na co najmniej 3 tygodnie diety pozbawionej konserwantów i pseudoalergenów, a także odstawienie leków mogących wywoływać objawy, zwłaszcza niesteroidowych leków przeciwzapalnych [3].

Istotnym czynnikiem w diagnostyce, ale także w klasyfikacji pokrzywki jest określenie stopnia aktywności choroby. W wyniku konsensusu opracowanego przez panel ekspertów w 2004 roku utworzono zintegrowaną, prostą i poddaną następnie walidacji skalę, która oparta jest na ocenie nasilenia kluczowych objawów pokrzywki tj. obecności bąbli i świądu [3].

**Tabela 3. Ocena stopnia aktywności choroby u pacjentów z pokrzywką (suma punktów: 0-6) [3].**

Punkty	Bąble pokrzywkowe	Świąd skóry
0	brak	brak
1	łagodne (<20 bąbli/24 godziny)	łagodny (obecny, ale nie uciążliwy)
2	umiarkowane (20-50 bąbli/24 godziny)	umiarkowany (uciążliwy, ale niezaburzający codziennej aktywności ani snu)
3	intensywny (>50 bąbli/24 godziny lub duże zlewające się ogniska bąbli)	intensywny (ciężki świąd zaburzający normalną aktywność oraz sen)

Czas utrzymywania się bąbli pokrzywkowych, jak i ich lokalizacja mogą być pomocne w trakcie diagnostyki różnicowej pokrzywek. Pokrzywka zwykła charakteryzuje się bąblami utrzymującymi się zazwyczaj od 2 do 24 godzin, natomiast pokrzywka kontaktowa cechuje się zmianami trwającymi do 2 godzin od kontaktu z alergenem. Bąble w przebiegu pokrzywki fizykalnej znikają w przeciągu 1-2 godzin, za wyjątkiem pokrzywki opóźnionej z ucisku, która rozwija się do 2-6 godzin od momentu zadziałania czynnika sprawczego, a przemija w czasie następnych 48 godzin. Z kolei zmiany w przebiegu pokrzywkowego zapalenia naczyń występują najczęściej na kończynach dolnych i utrzymują się w niezmienionej postaci od 24 do 48 godzin, natomiast nieleczony obrzęk naczyń trwa do 3 dni [13], [24].

W większości jednak przypadków lekarze nie mają do czynienia z tak wysoce sugestywnymi zmianami i objawami, a precyzyjne określenie przyczyny lub złożonych przyczyn pojawiania się objawów pokrzywki okazuje się być trudnym zadaniem. Scharakteryzowanie i potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego, szczególnie w przypadku pokrzywki przewlekłej wymaga przeprowadzenia, nie tylko bardzo szczegółowego wywiadu i badania przedmiotowego, ale także szeregu dodatkowych badań diagnostycznych, w tym swoistych testów prowokacyjnych w zależności od rodzaju podejrzewanego czynnika sprawczego [13].

**Tabela 4. Rekomendowane testy diagnostyczne w najczęściej spotykanych typach pokrzywki [3], [13].**

Typ	Podtyp	Rutynowe testy diagnostyczne - rekomendowane	Rozszerzony program diagnostyczny - testy sugerowane <sup>#</sup>
pokrzywka zwykła	ostra	brak (z wyjątkiem uzasadnionego podejrzenia nadwrażliwości natychmiastowej typu I)	brak (z wyjątkiem uzasadnionego podejrzenia nadwrażliwości natychmiastowej typu I)
	przewlekła	badanie morfologiczne krwi oraz oznaczenie OB lub CRP, unikanie substancji potencjalnie wywołujących objawy (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych)	badania: 1. choroby infekcyjne (np. zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> ), 2. alergia typu I, 3. obecność aktywnych autoanticypiał, 4. poziom hormonów tarczycy i obecność przeciwciał przeciwciwrtarczycowych, 5. testy skórne, łącznie z testami fizykalnymi, 6. dieta wolna od pseudoalergenów przez okres 3 tygodni, 7. próba śródskórna z surowicą własną pacjenta, biopsja skóry
pokrzywka fizykalna	z zimna	ocena odczynu po miejscowym działaniu zimna np.za pomocą strumienia zimnej wody lub kostki lodu	badanie morfologiczne krwi oraz oznaczenie OB/CRP, obecność krioprotein, wykluczenie innych chorób, szczególnie infekcji
	opóźniona z ucisku	próba uciskowa (0,2-1,5 kg/cm <sup>2</sup> przez 10-20 minut)	brak
	cieplna	próba ekspozycyjna polegająca na kontakcie skóry z gorącą wodą	brak
	słoneczna	próba ekspozycyjna polegająca na naświetlaniu skóry za pomocą promieni świetlnych, przy zastosowaniu odpowiednich osłon (światło UV oraz widzialne)	wykluczenie innych dermatoz wywołanych światłem słonecznym
	wywołana (dermografizm)	m.in. prowokacja skóry pleców mocnym zadrapaniem skóry	badanie morfologiczne krwi oraz oznaczenie OB/CRP
Inne	cholinergiczna	próba wysiłkowa (ćwiczenia) oraz próba prowokacyjna gorącą kąpielą	brak
	kontaktowa	punktowe testy skórne odczytywane po 20 minutach	brak

<sup>#</sup> w celu identyfikacji czynnika sprawczego oraz wyeliminowania prawdopodobnych i różnych rozpoznań.

W zakresie wstępnych badań, u wszystkich pacjentów z pokrzywką przewlekłą zaleca się wykonanie:

- podstawowych badań laboratoryjnych (morfologia, OB, stężenie białka C-reaktywnego - CRP, rozmaz: leukocytoza, eozynofilia),
- ogólnej analizy moczu,
- badania kału w kierunku infestacji pasożytniczej,
- prób prowokacyjnych z całym panelem czynników fizykalnych, m.in.: temperaturą, uciskiem, wysiłkiem itd. (potwierdzenie lub wykluczenie pokrzywek fizykalnych) [13].

Rozszerzony program diagnostyczny obejmuje:

- szereg badań wielospecjalistycznych w zakresie potencjalnych ognisk utajonego zakażenia (laryngologiczne, stomatologiczne, ginekologiczne) mających na celu wykluczenie ukrytych

przewlekłych infekcji bakteryjnych, wirusowych czy pasożytniczych, w szczególności wykluczenie przewlekłego ropnego zapalenia migdałków, ognisk okołozębowych, wirusowego zapalenia wątroby, zakażenia m.in.: *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae*, *parvovirus B19*, lambliozy, pełzakowicy lub *anisakis simplex*,

- skórne testy punktowe, testy śródskórne, naskórkowe testy płatkowe,
- określenie stężenia hormonów tarczycy oraz autoprzeciwciał przeciwarczycowych,
- zbadanie obecności innych autoprzeciwciał w surowicy, np. krioglobulin,
- ilościowe i czynnościowe oznaczanie składników dopełniacza [3], [13].

W przypadku podejrzenia tła autoimmunologicznego wskazane jest przeprowadzenie prób śródskórnych z surowicą własną pacjenta (ang. *Autologous Serum Skin Test*, ASST) oraz z osoczem własnym chorego (ang. *Autologous Plasma Skin Test*, APST). Negatywny test z dużym prawdopodobieństwem wyklucza autoimmunologiczny charakter pokrzywki, z kolei, dodatni test nie zawsze świadczy o autoimmunologicznym tle pokrzywki, a jego wartość diagnostyczna waha się w granicach 13,8-85% [3], [12].

Co istotne, w obowiązujących aktualnie wytycznych jednoznacznie wykluczono rolę nowotworów złośliwych w wywoływaniu pokrzywki i nie ma obecnie wskazań do wykonywania badań przesiewowych w celu poszukiwania procesów rozrostowych u pacjentów z pokrzywką przewlekłą [3].

Prawidłowo przeprowadzone badanie chorego, uzupełnione o dobrany indywidualnie panel badań diagnostycznych stanowią podstawę do wdrożenia skutecznej terapii tego schorzenia. Nie zawsze jednak udaje się ustalić przyczyny występowania objawów pokrzywkowych (przewlekła pokrzywka idiopatyczna) i konieczne jest włączenie leczenia objawowego, opartego na nowoczesnej terapii przeciwhistaminowej [4], [12].

## **2.2.6. Epidemiologia pokrzywki**

### **2.2.6.1. Epidemiologia w Polsce**

Brak jest dokładnych, aktualnych danych dotyczących zapadalności i chorobowości na pokrzywkę w populacji polskiej. Pewnych nowych informacji odnośnie częstości występowania chorób alergicznych skóry, w tym także pokrzywki w Polsce dostarczyły wyniki programu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) [77]. Według danych kwestionariuszowych programu pochodzących od 4 510 osób, zmiany skórne w przebiegu chorób alergicznych występują u 11,2% osób mieszkających na terenach miejskich oraz 6,7% osób z terenów wiejskich. W wyniku szczegółowych badań lekarskich przeprowadzonych w grupie 4 783 osób, występowanie pokrzywki rozpoznano u 5-8% badanych

pacjentów; 6% rozpoznań dotyczyło dzieci w wieku 6-7 lat, 5% - dzieci w wieku 13-14 lat, a 8% przypadków stanowili dorośli. Występowanie obrzęku naczynioruchowego z pokrzywką potwierdzono u 1% osób dorosłych [77].

### 2.2.6.2. Epidemiologia na świecie

**Pokrzywki jako heterogenna grupa schorzeń stanowią istotny problem kliniczny**, który aktualnie dotyczy od 15 do 20% populacji całego świata [12]. Pierwsze dane dotyczące zachorowalności na pokrzywkę publikowane były ponad 60 lat temu. Amerykańskie badania epidemiologiczne przeprowadzone w latach 40-tych i 50-tych ubiegłego wieku prognozowały, że co piąta osoba będzie doświadczać w swoim życiu, co najmniej jednego epizodu pokrzywki jakiegokolwiek rodzaju [14]. W Europie, według badań epidemiologicznych [73], [74], częstość występowania przewlekłej pokrzywki spontanicznej (określanej dotychczas jako pokrzywka zwykła) wynosi 8-10%, a około 0,1%-3% rozpoznań stanowi przewlekła pokrzywka idiopatyczna [12], [14].

Wiele badań epidemiologicznych [72], [73], [74], [75], [76] potwierdza, że na pokrzywkę cierpi w przybliżeniu dwa razy więcej kobiet niż mężczyzn. Obserwacje te dotyczą nie tylko przewlekłej pokrzywki spontanicznej (zwykłej), ale pokrzywki ogółem. Szczyt zachorowalności na przewlekłą pokrzywkę przypada pomiędzy 20., a 40. rokiem życia czyli w tzw. okresie produkcyjnym człowieka. Ponadto, około 33-67% wszystkich pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną raportuje współwystępowanie bąbli pokrzywkowych oraz obrzęku naczynioruchowego, podczas gdy u 29-65% chorych występują tylko bąble, a u 1-13% - tylko obrzęk naczynioruchowy [14], [73], [75], [76].

Badania zależności pomiędzy nasileniem schorzenia, a jej naturalnym przebiegiem wykazały, że objawy o łagodnym nasileniu współistnieją z krótszym czasem trwania choroby [72]. Podczas gdy wszyscy pacjenci z pokrzywką o łagodnym nasileniu nie odczuwali żadnych objawów po upływie 2 lat od wystąpienia schorzenia, prawie 60% chorych z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w takim samym okresie czasu nadal odczuwają dolegliwości. Co więcej, u ponad 30% pacjentów z pokrzywką o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu będą nadal występowały objawy schorzenia po upływie 5 lat od rozpoznania [14], [72].

## **2.2.7. Postępowanie terapeutyczne w pokrzywce - wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practical guideline*)**

### **2.2.7.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej**

W zakresie postępowania terapeutycznego w pokrzywce, polscy eksperci kliniczni powołują się na najnowsze wytyczne opracowane przez *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI), *Global Allergy and Asthma European Network* (GA<sup>2</sup>LEN), *European Dermatology Forum* (EDF) oraz *World Allergy Organization* (WAO), które zostały przedstawione poniżej [4], [12].

### **2.2.7.2. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej**

W 2009 roku opublikowane zostały najnowsze, a zarazem **najważniejsze wytyczne na temat leczenia pokrzywki przewlekłej** opracowane przez panel ekspertów z organizacji takich, jak: *Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI), *Global Allergy and Asthma European Network* (GA<sup>2</sup>LEN), *European Dermatology Forum* (EDF) oraz *World Allergy Organization* (WAO), uczestniczących w III Międzynarodowej Konferencji ds. Pokrzywki (*Third International Consensus Meeting on Urticaria*, 2008) [4]. Są to najbardziej aktualne wytyczne opracowane przez ten panel ekspertów.

Złożona etiologia oraz mechanizmy patogenetyczne pokrzywek uzasadniają trzy kierunki podejścia terapeutycznego, które powinny być zastosowane u każdego pacjenta. Kierunki te obejmują:

- unikanie czynników wyzwalających objawy oraz leczenie chorób stanowiących przyczynę pokrzywki,
- hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych,
- hamowanie efektów działania mediatorów komórek tucznych w tkankach docelowych [4].

Rozpoznanie i eliminacja czynnika wywołującego pokrzywkę jest stosunkowo łatwe w przypadku pokrzywki fizycznej i pokrzywki ostrej, natomiast trudne do przeprowadzenia w wielu przypadkach pokrzywki przewlekłej. W przypadku pokrzywek o charakterze innym niż ostry, identyfikacja potencjalnych przyczyn jest możliwa jedynie u 15-30% chorych [14].

W przypadku pokrzywek fizycznych konieczne jest ograniczenie ekspozycji na czynnik sprawczy, którym może być: ultrafiolet, temperatura czy wibracja. Należy jednocześnie pamiętać, że leczenie pokrzywki fizycznej nie powinno się ograniczać tylko do eliminacji czynnika sprawczego choroby, ale również obejmować określenie progu natężenia bodźca wywołującego objawy [11]. Należy zdecydowanie przeprowadzić eradykację ognisk utajonego zakażenia u chorych na spontaniczną

postać pokrzywki idiopatycznej (m.in. *Helicobacter pylori*, pasożyty jelitowe, infekcje bakteryjne w obrębie jamy nosowej i gardła itd.). W przypadku stwierdzonej nadwrażliwości na alergeny pokarmowe konieczne jest wdrożenie diet eliminacyjnych, jakkolwiek alergia mediowana przez IgE rzadko stanowi przyczynę przewlekłej pokrzywki. Z kolei, zmniejszenie ekspozycji na autoprzeciwciała u chorych na postać autoimmunologiczną pokrzywki przewlekłej wymaga czasem podania leku immunosupresyjnego np. cyklosporyny, chociaż w niektórych przypadkach bywa też skuteczna plazmafereza [4], [12].

Celem objawowego leczenia pokrzywki jest zmniejszenie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i supresja oddziaływania tych mediatorów na narząd docelowy. Działanie tych mediatorów w obrębie tkanek docelowych wynika z ich wpływu na receptory histaminowe H1, które znajdują się na komórkach śródbłonna naczyń oraz komórkach czuciowego układu nerwowego [4].

Według zaleceń opracowanych przez panel ekspertów EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO **terapię pierwszego rzutu stanowią niesedatywne leki przeciwhistaminowe z grupy inhibitorów receptora H1 drugiej generacji**, takie jak: lewocetyryzyna, **desloratadyna**, rupatydyna i feksofenadyna [4]. Jak już wspomniano, leki te wykazują również działanie pozareceptorowe, wywierając w ten sposób supresyjny wpływ na funkcję mediatorów alergiczno-zapalnych. Działanie przeciwzapalne tych leków, szczególnie korzystne w wielu przypadkach pokrzywki przewlekłej, polega na ograniczeniu napływu komórek zapalnych do miejsca reakcji i hamowaniu ekspresji cząsteczek adhezyjnych [11].

Inhibitory receptora H1 drugiej generacji stosuje się przez 1-2 tygodnie w standardowej dawce. Jeżeli takie postępowanie nie przynosi poprawy klinicznej, rekomendowane jest zwiększenie dawki stosowanego leku przeciwhistaminowego nawet do czterokrotnie wyższej. Postępowanie takie zostało ocenione jako bezpieczne w przypadku stosowania lewocetyryzyny, desloratadyny i rupatadyny [4]. Należy podkreślić, że **poczwórna dawka leku przeciwhistaminowego, mimo że od kilku lat funkcjonuje w standardach międzynarodowych, nie jest w Polsce szczególnie popularna, głównie ze względu na niewystarczającą świadomość lekarzy, a także cenę leków najnowszej generacji i obawę przed potencjalnymi działaniami niepożądanymi** [6].

Terapię zwiększonymi dawkami inhibitorów receptora H1 kontynuuje się od 1 do 4 tygodni. Jeżeli w ten sposób uzyska się kontrolę wysiewów bąbli pokrzywkowych, można próbować zmniejszać dawkę stosowanego preparatu do najniższej skutecznej. Wobec braku zadowalającej skuteczności takiego leczenia po upływie czterech tygodni proponuje się dołączenie leku antyleukotrienowego (zafirlukast, montelukast), które stosuje się dodatkowo, jednocześnie z podawaniem leków przeciwhistaminowych lub zmianę preparatu przeciwhistaminowego na inny lek tej samej generacji, biorąc pod uwagę nierzadko obserwowaną w praktyce klinicznej osobniczą zmienność odpowiedzi na różne leki z tej



samej grupy. Dalsze, uporczywe utrzymywanie się objawów pokrzywki zmian stanowi wskazanie do rozważenia zastosowania doraźnej, krótkotrwałej terapii glikokortykosteroidami doustnymi, jakkolwiek powinny być one stosowane jedynie w przypadku zaostrzeń pokrzywki spontanicznej oraz u chorych na pokrzywkę ostrą [4].

Jeżeli po kolejnych 4 tygodniach terapii nadal nie ma poprawy klinicznej, można zastosować leki alternatywne, tzn.:

- antagonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub> (w oparciu o wyniki badań randomizowanych – charakteryzują się one stosunkowo niskim poziomem dowodów na skuteczność),
- cyklosporynę A (lek ten hamuje uwalnianie mediatorów z mastocytów i zapobiega uwalnianiu histaminy przez bazofile lecz ze względu na znane działania niepożądane powinien być stosowany tylko w ciężkiej, odpornej pokrzywce przewlekłej o nawrotowym przebiegu czy pokrzywce autoimmunologicznej, niemniej jednak cyklosporyna A charakteryzuje się lepszym współczynnikiem ryzyka do korzyści w porównaniu z kortykosteroidami),
- dapson (lek z grupy sulfonów o działaniu przeciwzapalnym wywieranym poprzez supresyjny wpływ na granulocyty wielojądrzaste oraz eozynofile),
- przeciwciało monoklonalne anti-IgE – omalizumab (badania kliniczne wykazały jego wysoką skuteczność w wyselekcjonowanych grupach pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, pokrzywką cholinergiczną, pokrzywką z zimna oraz pokrzywką słoneczną) [4].

Stosowanie inhibitorów receptora dla czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ) jest obecnie postępowaniem ostatniego wyboru, m.in. w leczeniu pokrzywki opóźnionej z ucisku, ze wskazaniem do prowadzenia terapii w wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych [4].

Międzynarodowa grupa ekspertów podaje także inne, mniej popularne lub mniej dostępne metody leczenia pokrzywki przewlekłej, takie jak: podawanie stanazolu, warfaryny, azatiopryny, interferonu, plazmafereza, wlewy immunoglobulin czy fototerapia wąskim spektrum UVA lub UVB, która powoduje zmniejszenie liczby mastocytów w górnej warstwie skóry właściwej i można ją zastosować jako leczenie uzupełniające stosowanie leków antyhistaminowych w przebiegu przewlekłej pokrzywki spontanicznej oraz objawowym dermatografizmie [4].

Należy jednak podkreślić, że aktualnie dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności terapii alternatywnych są nikłe. Z drugiej jednak strony, przeprowadzane badania kliniczne wskazały na brak skuteczności pewnych, zalecanych wcześniej leków, np. kwasu traneksamowego i kromoglikanu sodu w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej, nifedypiny w leczeniu dermatografizmu lub kolchicyny oraz indometacyny w leczeniu opóźnionej pokrzywki z ucisku [4].

W poniżej tabeli przedstawiono algorytm postępowania w objawowym leczeniu pokrzywki wraz z określeniem poziomu dowodów naukowych zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO [4]

**Tabela 5. Algorytm postępowania terapeutycznego w pokrzywce zgodnie z konsensusem panelu ekspertów [4].**

Poziom	Leczenie	Jakość dowodów naukowych	Komentarz
1	Leki antyhistaminowe drugiej generacji (H1)	Wysoka	niski koszt terapii, bardzo dobry profil bezpieczeństwa, bardzo dobrze udokumentowana skuteczność
2	Zwiększenie dawki leków antyhistaminowych drugiej generacji (H1)	Niska	niski koszt terapii, dobry profil bezpieczeństwa, dobrze udokumentowana skuteczność
3	Dołączenie leków antyleukotrienowych lub zmiana leku antyhistaminowego	Bardzo niska	Niski lub umiarkowanie wysoki koszt terapii, dobry profil bezpieczeństwa, brak lub niewystarczająco udokumentowana skuteczność w badaniach o wysokiej wiarygodności (RCT)
4	Włączenie leków alternatywnych:		
	- cyklosporyny	umiarkowany lub wysoki koszt terapii, umiarkowany profil bezpieczeństwa, umiarkowanie wiarygodnie udokumentowana skuteczność	
	- leków antyhistaminowych typu H2	niski koszt terapii, dobry profil bezpieczeństwa, bardzo niski poziom wiarygodności w zakresie oceny skuteczności	
	- dapsonu	niski koszt terapii, umiarkowany profil bezpieczeństwa, niski poziom wiarygodności w zakresie oceny skuteczności	
	- omalizumabu	wysoki koszt terapii, dobry profil bezpieczeństwa, niski poziom wiarygodności w zakresie oceny skuteczności	

Należy także zaznaczyć, że niedocenianym elementem leczenia pokrzywki przewlekłej stanowi psychoterapia. Jest to szczególnie ważne w świetle doniesień zwracających uwagę na znaczenie zaburzeń sfery emocjonalnej w tej grupie chorych [11].

Postępowanie zgodnie z aktualnymi standardami tj. stosowanie regularnych dawek leków antyhistaminowych drugiej generacji prowadzi do ustąpienia objawów u mniej niż 50% pacjentów z przebiegiem pokrzywki spontanicznej. Terapia wielokrotnymi dawkami tych leków zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie, niemniej jednak u co trzeciego lub czwartego pacjenta nadal utrzymują się objawy pokrzywki [14].

### 2.2.7.3. Pozostałe wytyczne praktyki klinicznej

W brytyjskich wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez *British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee* i opublikowanych w 2007 roku [24] wskazano siedem, ówczesznie dostępnych, niesedatywnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji zarejestrowanych do stosowania w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką: cetyryzynę, desloratadynę, feksofenadynę, lewocetyryzynę, loratadynę i mizolastynę podawanych raz na dobę

oraz akrywastynę stosowaną 3 razy na dobę. W wytycznych podkreślono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie objawowe powinni mieć do wyboru, co najmniej 2 niesedatywne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji z powodu obserwowanych indywidualnych różnic w zakresie odpowiedzi na zastosowane leczenie i jego tolerancji. Zaznaczono ponadto, że coraz powszechniejszą praktyką kliniczną staje się zwiększanie dawek leku przeciwhistaminowego w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie dawkami zarejestrowanymi i rekomendowanymi. Pomimo, że leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji są coraz rzadziej stosowane ze względu na działanie obniżające sprawność psychomotoryczną, u niektórych pacjentów mogą wykazywać odpowiednią skuteczność, jednocześnie przy dobrej tolerancji. Ponadto, zastosowanie niesedatywnych leków przeciwhistaminowych w skojarzeniu z inhibitorami receptora typu H<sub>2</sub>, lekami przeciwhistaminowymi pierwszej generacji (do podania wieczorem) lub lekami przeciwleukotrienowymi może być pomocne w przypadkach pokrzywki odpornej na monoterapię. Stosowanie doustnych kortykosteroidów powinno być ograniczone tylko do krótkoterminowego leczenia ciężkich przypadków pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego obejmującego jamę ustną, jakkolwiek przedłużone leczenie może być konieczne w opóźnionej pokrzywce z ucisku lub pokrzywkowym zapaleniu naczyń krwionośnych. Z kolei terapie immunomodulujące w przewlekłej pokrzywce autoimmunologicznej (m.in.: stosowanie cyklosporyny, takrolimusu, omalizumabu lub plazmafereza), powinny być stosowane tylko u pacjentów nieodpowiadających na optymalne standardowe leczenie, i u których schorzenie w znacznym stopniu utrudnia normalne funkcjonowanie [24].

Inne brytyjskie wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej pokrzywki opracowane przez *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI) [25] zalecają, aby leczenie farmakologiczne rozpoczynać za pomocą standardowych dawek niesedatywnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, a schemat terapii powinien być modyfikowany w zależności od efektów klinicznych i tolerancji leczenia. W ciężkich przypadkach pokrzywki konieczne może okazać się zwiększenie standardowych dawek leków przeciwhistaminowych, a w razie dalszego braku poprawy klinicznej zaleca się dodanie drugiego leku przeciwhistaminowego nowej generacji (do stosowania regularnego lub w razie konieczności). Można także rozważyć dołączenie leku przeciwhistaminowego pierwszej generacji podawanego na noc. Krótkotrwałą terapię doustnymi kortykosteroidami można zastosować w ciężkich zaostrzeniach choroby. W przypadku dalszego utrzymywania się objawów należy rozważyć dołączenie leku przeciwleukotrienowego (montelukastu lub zafirlukastu) w ramach terapii drugiego rzutu oraz ostatecznie – cyklosporyny lub niskich dawek doustnych kortykosteroidów (5-10 mg/dobę lub 15-20 mg, co drugi dzień). Niniejsze wytyczne wskazują na niewielką skuteczność dołączenia inhibitorów receptora H<sub>2</sub> do leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, ponadto wskazano na możliwość zastosowania najniższych dawek chlorfeniraminu lub loratadyny u kobiet w ciąży, a także najniższych dawek loratadyny lub cetyryzyny w okresie karmienia piersią. Podkreślono także, że ze względu na mechanizm działania leków przeciwhistaminowych, po osiągnięciu odpowiedniej kontroli objawów

pokrzywki, leki te należy wycofywać w sposób stopniowy, a nie nagły. Jakikolwiek inne terapie, takie jak: plazmafereza, sulfasalazyna, warfaryna oraz androgeny powinny być ograniczone tylko do leczenia ciężkich przypadków pokrzywki w specjalistycznych ośrodkach klinicznych [25].

### **2.3. Mechanizm działania i zastosowanie leków przeciwalergicznych**

Pierwszym elementem, odpowiadającym za inicjowanie procesu patologicznego w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki jest histamina. Histamina jest aminą biogenną, która powstaje w wyniku dekarboksylacji histydyny i magazynowana jest w mastocytach oraz bazofilach. Mastocyty, czyli komórki tuczne występują w tkance łącznej, przede wszystkim w okolicy naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz nerwów. Po degranulacji mastocytów histamina przenika do naczyń krwionośnych, poziom histaminy we krwi rośnie między 2,5 a 5 minutami i wraca do poziomu wyjściowego po 15-30 minutach. Histamina działa za pośrednictwem zidentyfikowanych czterech rodzajów receptorów: H1, H2, H3 i H4 zlokalizowanych w różnych tkankach i narządach. Najważniejszą rolę w alergicznej reakcji natychmiastowej odgrywa aktywacja receptora H1, której wynikiem jest rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększenie ich przepuszczalności, oraz skurcz mięśni gładkich oskrzeli, a także pobudzenie zakończeń nerwów czuciowych. Receptory H3 modulują syntezę histaminy i jej uwalnianie w ośrodkowym układzie nerwowym i mogą obniżać jej uwalnianie z mastocytów i hamować uwalnianie prozapalnych tachykinin z włókien C, bez osłonki mielinowej w drogach oddechowych. Stymulacja receptora H2 nasila wydzielanie śluzu na błonach śluzowych (m.in. zwiększa wydzielanie soku żołądkowego, ale także nasila wydzielanie gruczołów surowiczo-śluzowych dróg oddechowych) oraz zwiększa napięcie układu parasympatycznego. Efekty pobudzenia stosunkowo niedawno odkrytego receptora H4 zlokalizowanego głównie z układzie immunologicznym wymagają dalszych badań [6], [9].

Zasadą leczenia objawowego tj. prowadzącego do ustąpienia objawów chorobowych w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki jest zastosowanie w pierwszej kolejności preparatów ograniczających działanie mediatorów uwalnianych przez mastocyty, których działanie w obrębie tkanek docelowych wynika z ich wpływu na receptory histaminowe H1. Działanie leków przeciwhistaminowych polega na stabilizowaniu nieaktywnej formy receptora uniemożliwiając jej połączenie się z ligandem czyli histaminą. Efektem zahamowania receptora H1 czyli zahamowania biologicznego działania histaminy jest zmniejszenie obrzęku oraz nacieków zapalnych (zależne od zwiększonej przepuszczalności naczyń), blokowanie odpowiedzi zapalnej, zarówno komórkowej, jak i humoralnej i obniżenie aktywności limfocytów B. Następuje zmniejszenie wydzielania gruczołowego, intensywności kichania, świądu skóry i błon śluzowych, znika rumień, a także zmniejsza się obrzęk skóry, błony śluzowej nosa i tkanek objętych zapaleniem [6].

Leki przeciwhistaminowe należą do kilku grup chemicznych, są one pochodnymi etanolaminy, etylenodiaminy, alkyloaminy, piperazyny i fenotiazyny. Są one stosowane drogą doustną, ale także miejscowo na błonę śluzową. Podział leków przeciwhistaminowych obejmuje leki pierwszej oraz drugiej generacji, a niektóre źródła naukowe wyodrębniają także leki przeciwhistaminowe trzeciej generacji wskazując na ich dodatkowe działanie pozareceptorowe [6], [9].

Do leków pierwszej generacji należą m.in.: akrywastyna, antazolina, chlorfeniramina, cinnaryzyna, klemastyna, cyproheptadyna, difenhydramina, dimetynden, hydroksyzyna, ketotifen oraz prometazyna. Do leków przeciwhistaminowych drugiej generacji należą m.in.: azelastyna, cetyryzyna, ebastyna, emedastyna, lewokabastyna, mizolastyna, loratadyna, feksofenadyna, a także wykazujące dodatkowe efekty poza receptorowe; desloratadyna, lewocetyryzyna, bilastyna i rupatadyna [6].

Leki pierwszej generacji mają niską selektywność, co oznacza, że działają nie tylko na receptor H<sub>1</sub>, ale także wykazują powinowactwo do receptorów muskarynowych, serotoninoergicznych,  $\alpha$ -adrenergicznych i dopaminergicznych, co wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, takich jak m.in.: suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia apetytu, zawroty głowy lub tachykardia. Najpoważniejsze działanie niepożądane - proarytmiczne, związane jest blokowaniem kanałów potasowych obserwowano w przypadku difenhydraminy stosowanej w wysokich dawkach, ale także u niektórych leków drugiej generacji, takich jak: terfenadyna lub astemizol (wycofane z użycia), jednak większość nowych leków antyhistaminowych nie wykazuje tego działania [6], [9]. Ponadto, leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji przenikają przez barierę krew-mózg i mogą hamować receptory H<sub>1</sub> w ośrodkowym układzie nerwowym powodując senność, otępienie, zaburzenia koordynacji ruchowej. Najbardziej nasilone działania sedatywne obserwuje się w przypadku hydroksyzyny, prometazyny, difenhydraminy i chlorfeniraminy, stąd też leki te w praktyce klinicznej znajdują najczęściej inne zastosowanie. Znane działania niepożądane leków przeciwhistaminowych są więc związane z mechanizmem ich działania [4], [6].

Podstawową rolę w terapii chorób alergicznych odgrywają leki przeciwhistaminowe drugiej oraz trzeciej generacji, które w odróżnieniu od leków pierwszej generacji nie wykazują powinowactwa do receptorów muskarynowych, serotoninoergicznych,  $\alpha$ -adrenergicznych ani dopaminergicznych oraz nie przenikają bariery krew-mózg (lub przenikają w znikomym stopniu). Selektywność oraz brak wpływu na ośrodkowy układ nerwowy pozbawia je efektu sedatywnego oraz antycholinergicznego obserwowanego w przypadku stosowania leków pierwszej generacji. Leki drugiej generacji stosowane są w terapii od ponad dwudziestu lat, a ich działania są dobrze udokumentowane. Najnowszą grupę leków przeciwhistaminowych stanowią leki określane jako trzecia generacja, do której należą metabolity lub izomery leków zaliczanych do drugiej generacji: desloratadyna - aktywny metaboliti

loratadyny, feksofenadyna - terfenadyny i lewocetyryzyna - izomer cetyryzyny. Badania pokazały, że nie wykazują one działania pro-arytmicznego ani sedatywnego [6], [9].

**Tabela 6. Podział i porównanie niektórych właściwości wybranych leków przeciwhistaminowych [9].**

Cechy preparatu	I GENERACJA	II GENERACJA	III GENERACJA
pochodne: etanolaminy etylenodiaminy alkylaminy piperazyny piperydyny  fenotiazyny	difenhydramina klemastyna tripelenamina triprolidyna hydroksyzyna cyproheptadyna  prometazyna	cetyryzyna loratadyna terfenadyna astemizol mizolastyna lewokabastyna emedastyna	lewocetyryzyna desloratadyna feksofenadyna
powinowactwo do receptorów muskarynowych, serotoninoergicznych, $\alpha$ -adrenergicznych, dopaminergicznych	+	-	-
działanie hamujące na OUN, powodujące sedację	+	-	-
działanie proarytmogenne na serce	-	Wpływ na kanały potasowe (klinicznie wydłużenie odcinka QT): terfenadyna, astemizol, ebastyna	-
biologiczny okres półtrwania	krótki	długi	długi
metabolizm w wątrobie	+	+	=
działanie przeciwzapalne i immunomodulujące, niezwiązane z blokowaniem receptorów H1	-	+	+

Nowoczesne, doustne leki przeciwhistaminowe oprócz antagonizmu w stosunku do receptorów histaminowych H1 i tym samym wpływ na objawy chorób alergicznych wywołanych przez histaminę, wykazują ponadto działanie pozareceptorowe: przeciwzapalne i immunomodulujące, niezwiązane z blokowaniem receptorów H1. Mogą one powodować zahamowanie uwalniania mediatorów z mastocytów i bazofilów (m.in. leukotrienów, tryptazy oraz cytokin prozapalnych) oraz zmniejszać napływ komórek zapalnych, szczególnie eozynofiliów do miejsca reakcji zapalnej. Działanie leków przeciwhistaminowych określane jako stabilizujące komórki zapalne wykazano w licznych badaniach *in vitro* oraz badaniach z wykorzystaniem prowokacji alergicznej [9]. Należy również wspomnieć o lekach przeciwhistaminowych, które zostały wprowadzone do leczenia stosunkowo niedawno, takich jak: rupaadyna (która jest dodatkowo antagonistą czynnika aktywującego płytki krwi, PAH) oraz bilastyna, prawdopodobnie mających także dodatkowe działanie przeciwzapalne, niezwiązane z

blokowaniem receptora H1 [6]. Zarówno rupatadyna, jak i bilastyna nie wykazują działania sedatywnego i nie powodują zmian w elektrokardiogramie (brak działania pro-arytmicznego [12]).

**Tabela 7. Wybrane działanie pozareceptorowe leków przeciwhistaminowych drugiej generacji [6], [9].**

Substancja czynna	Opis działania pozareceptorowego
lewocetyryzyna	zmniejsza wytwarzanie i wydzielanie cytokin prozapalnych, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, zmniejsza ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonka naczyniowego i w błonie śluzowej nosa
desloratadyna	hamuje uwalnianie cytokin; IL-4, IL-6, IL-8, IL-13 i leukotrienów typu 4 z bazoofilów; powoduje apoptozę eozynofiliów w przebiegu alergicznego nieżytu nosa
feksofenadyna	zmniejsza poziom histaminy i tryptazy w wydzielinie z nosa po prowokacji alergenowej
cetyryzyna	zmniejsza poziom tryptazy w wydzielinie z nosa, hamuje chemotaksję eozynofiliów
loratadyna	redukuje uwalnianie histaminy, prostaglandyny-2 i kinin po prowokacji alergenowej
rupatadyna, loratadyna	hamuje uwalnianie histaminy i TNF- $\alpha$ z mastocytów linii HMC-1
azelastyna, loratadyna, cetyryzyna	hamuje uwalnianie cytokin; TNF- $\alpha$ oraz IL-8, IL-6, IL-3
azelastyna	hamuje uwalnianie histaminy i tryptazy z komórek tucznych, hamuje uwalnianie cytokin; IL-6, TNF- $\alpha$ i IL-8 z komórek tucznych pochodzących z krwi pępowinowej
mizolastyna	hamuje uwalnianie z uzyskiwanych w wyniku dysocjacji enzymatycznej komórek polipów nosa leukotrienów typu 4, TNF- $\alpha$ oraz prostaglandyny-4 i GM-CSF
ebastyna	hamuje wytwarzanie przez limfocyty pomocnicze TH2 cytokin; IL-4, IL-5, IL-6, TNF- $\alpha$ , a ponadto hamuje migracje limfocytów

Podsumowując, inhibitory receptora H1 nowej generacji stanowią podstawę w objawowym leczeniu chorób alergicznych. Poza blokowaniem łączenia się histaminy z jej receptorem, dzięki działaniom pozareceptorowym mogą również wpływać na uwalnianie histaminy z komórek tucznych i modulować proces zapalny, wpływając na zmniejszenie nasilenia objawów narządowych oraz poprawę ogólnego samopoczucia i jakości życia chorych [9]. Leki te, obok nowoczesnych preparatów glikokortykosteroidów donosowych, stanowią zasadnicze zaplecze terapeutyczne w leczeniu okresowego i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Według zaleceń ARIA inhibitory receptora H1 są pierwszą linią leczenia sezonowego alergicznego nieżytu nosa oraz wstępnego leczenia łagodnego/umiarkowanego przewlekłego nieżytu nosa bez dominującej blokady nosa. Ponadto, niesedatywne leki przeciwhistaminowe stanowią standard leczenia farmakologicznego w pokrzywce, gdzie szczególnie istotna jest ich udowodniona skuteczność w terapii przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, w której niemożliwe jest leczenie przyczynowe [4].

**Desloratadyna.** Jest selektywnym inhibitorem receptora histaminowego typu H1 drugiej generacji. Stanowi główny metabolit wątrobowy loratadyny i charakteryzuje się szybkim początkiem działania. Ze względu na mało lipofilną cząsteczkę, desloratadyna nie przechodzi przez barierę krew-mózg, nie oddziałuje na receptory H1 w ośrodkowym układzie nerwowym i dlatego nie wywołuje sedacji i nie wpływa na aktywność psychoruchową [1].

W warunkach *in vivo* desloratadyna wykazuje 10-20 razy większe powinowactwo do receptora H1 od swojego macierzystego związku czyli loratadyny oraz 52-194 razy większe powinowactwo do receptora H1 niż cetyryzyna, feksofenadyna lub ebastyna. Desloratadyna po podaniu doustnym wykazuje farmakokinetykę liniową, zależną od dawki. Cechuje się dobrym wchłanianiem się z przewodu pokarmowego i dobrą dystrybucją do tkanek, silnym i wybiórczym działaniem wobec obwodowych receptorów H1. Metabolizm desloratadyny nie zależy od wieku i płci pacjentów. Co więcej, przyjmowanie desloratadyny wraz z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie i bioaktywność leku, który nie stanowi substratu dla białka transferowego P [8]. Preparat nie wykazuje istotnych interakcji z lekami hamującymi działanie układu cytochromu P450 (np. antybiotykami makrolidowymi czy lekami przeciwgrzybiczymi z grupy pochodnych azolowych, takich jak ketokonazol) [1].

Desloratadyna, poza selektywnym i odwracalnym zahamowaniem receptora H1 wykazuje również dodatkowe pozareceptorowe właściwości przeciwzapalne. W komórkach posiadających receptory wykazujące wysokie powinowactwo dla IgE (FcεRI), takich jak: mastocyty, bazofile, komórki Langerhansa, eozynofile lub monocyty, desloratadyna zmniejsza uwalnianie histaminy, prostaglandyny D2, leukotrienu B4, C4 oraz tryptazy. Wykazano także, że desloratadyna, w zależności od stężenia, hamuje zależną od IgE i IgE-niezależną syntezę cytokin, takich jak interleukina IL-4 oraz IL-13 w bazofilach oraz hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin (IL-6 i IL-8) z bazofilów i mastocytów. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* stwierdzono także antagonizm desloratadyny wobec leukotrienów w różnych układach doświadczalnych, np. hamowanie indukowanej produkcji leukotrienu C4 przez komórki napływające do miejsca reakcji alergicznej, uwalnianie leukotrienów z komórek stymulowanych anty-immunoglobuliną klasy E lub też hamowanie ekspresji wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (ICAM-1) i cząsteczki adhezyjnej komórek naczyń-1 (VCAM-1) w komórkach śródbłonna i w konsekwencji napływ eozynofili i neutrofilów do tkanek, produkcji nadtlenu przez eozynofile, odpowiedzi chemotaktycznej limfocytów T i monocytów, itp. Ponadto, desloratadyna indukuje apoptozę eozynofili u pacjentów z chorobami alergicznymi oraz zmniejsza sekrecję czynnika stymulującego tworzenie się kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) [1], [8].

Standardową, rekomendowaną dawkę desloratadyny wynosi 5 mg na dobę u osób dorosłych, 2,5 mg u dzieci w wieku od 6 do 1 roku życia oraz 1,25 mg na dobę u dzieci w wieku od 1 do 5 roku życia. Program badań klinicznych dla desloratadyny obejmuje ponad 2 300 pacjentów w wieku pomiędzy 12., a 75. rokiem życia z chorobami alergicznymi, natomiast w badaniach postmarketingowych skuteczność kliniczną desloratadyny i jej bezpieczeństwo analizowano u dodatkowych 54 000 pacjentów [7]. Skuteczność desloratadyny wykazano w łagodzeniu objawów u pacjentów z chorobami alergicznymi, zwłaszcza w przypadku alergicznego okresowego lub przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa (zmniejszenie wydzieliny, nasilenia świądu i poczucia blokady nosa oraz ograniczenie towarzyszących objawów ze strony oczu) oraz u chorych z przewlekłą pokrzywką (zmniejszenie



Zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, tabletki) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Analiza problemu decyzyjnego.

---



świądu, ilości i wielkości bąbli, poprawa jakości snu i funkcjonowania w ciągu dnia). Stosowanie desloratadyny u chorych pozwala na uzyskanie poprawy jakości życia. Dobra tolerancja leczenia i niewielkie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pozwala na zastosowanie desloratadyny zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, nawet w wieku poniżej 2 roku życia [7], [8].

- 3. Analizowana populacja
  - 4. Analizowana technologia wnioskowana
- 



### **3. Analizowana populacja**

Populację docelową w ramach niniejszej analizy, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (produkt leczniczy Hitaxa<sup>®</sup>; desloratadyna, tabletki) stanowią chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką [43].

### **4. Analizowana technologia wnioskowana**

Ocenianą technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki) w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki [43].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

## **5. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanych wskazaniach (technologie opcjonalne)**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej: desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa<sup>®</sup>; tabletki) stosowanej w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, mechanizm działania leków, sposób podania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych w Polsce (udział danego leku w rynku sprzedaży produktów leczniczych – na podstawie danych IMS Health). Wybór komparatora jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [54] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [52], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu.

### **5.1. Wybór komparatorów (technologie opcjonalnych) dla desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa<sup>®</sup>; tabletki)**

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [54] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Zatem, za potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki) uznano wszystkie leki będące inhibitorami receptora histaminowego typu H1 drugiej generacji, które są stosowane w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez ARIA [18], [19] oraz EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO [4], na których bazują polskie wytyczne praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach [12], [16]. Leki II generacji blokujące receptor histaminowy są lekami stosowanymi z wyboru, ze względu na wysoką efektywność w kontroli objawów reakcji alergicznej, wygodę stosowania oraz profil bezpieczeństwa, co zostało podkreślone w pozytywnych stanowiskach Rady Konsultacyjnej przy AOTM dla produktu Aerius<sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki oraz roztwór doustny) z 2009 roku [26], [35].

Leków będących inhibitorami receptora histaminowego typu H1 pierwszej generacji (akrywastyna, antazolina, karbinoksamina, chlorfeniramina, cinnaryzyna, klemastyna, cyproheptadyna, dimenhydrinat, dimetynden, hydroksyzyna, ketotifen, prometazyna [6]) nie wybrano jako potencjalne komparatory dla desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa<sup>®</sup>; tabletki) w analizowanych wskazaniach

ponieważ nie są one rekomendowane do stosowania w alergicznym zapaleniu błony śluzowej i/lub pokrzywce ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa, szczególnie w odniesieniu do powszechnie dostępnych leków przeciwhistaminowych nowej generacji, które nie wykazują działania sedatywnego oraz interakcji z cytochromem P-450 [4], [12], [16], [18], [19].

Do leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, które są stosowane w analizowanych wskazaniach należą: azelastyna, cetyryzyna, ebastyna, emedastyna, lewokabastyna, mizolastyna, loratadyna, feksofenadyna, desloratadyna (interwencja wnioskowana), lewocetyryzyna, bilastyna, a także rupatadyna [6].

W pierwszej kolejności, z grona potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) dla desloratadyny (tabletki) stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz pokrzywki wykluczono te leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, które:

- nie są zarejestrowane w Polsce (np. ze względu na brak przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski oraz brak tych leków w produkcji; dane sprawdzone na podstawie wyszukiwania w bazie produktów leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [53] oraz bazie Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia [81]):
  - *ebastyna*,
  - *mizolastyna*,
  - *lewokabastyna*,
  - *azelastyna do stosowania doustnego*;
- stosowane są w innych wskazaniach, a nie są stosowane we wskazaniach analizowanych:
  - *azelastyna do stosowania miejscowego* (leczenie i profilaktyka objawów alergicznego sezonowego zapalenia spojówek u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i powyżej; leczenie objawów całorocznego alergicznego zapalenia spojówek u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i powyżej) [55],
  - *emedastyna* (leczenie objawowe sezonowego alergicznego zapalenia spojówek) [56],
- są stosowane w innej postaci niż doustna (tabletki/ kapsułki); leki przeciwhistaminowe działające miejscowo nie stanowią odpowiedniego komparatora dla desloratadyny będącej lekiem podawanym wyłącznie doustnie i działającym ogólnie:
  - *azelastyna* (donosowo, do worka spojówkowego) [55],
  - *emedastyna* (do worka spojówkowego) [56].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [52] należy wykonać porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Zatem przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są

refundowane u chorych w analizowanych populacjach docelowych (loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna), a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowane technologia opcjonalna) rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu (feksofenadyna, bilastyna, rupatadyna - leki te są zalecane w polskich lub światowych wytycznych praktyki klinicznej) [51].

W związku z powyższym, do dalszej analizy jako potencjalnie komparatory do porównania z desloratadyną (tabletki) rozpatrywano: loratadynę (będącą związkiem macierzystym desloratadyny), cetyryzynę, lewocetyryzynę (aktywny farmakologicznie metabolit cetyryzyny), a także feksofenadynę, bilastynę i rupatadynę.

W tabeli poniżej zestawiono informacje na temat: mechanizmu działania, zarejestrowanych wskazań, populacji docelowej, w której zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym stosuje się daną substancję, sposobu oraz dostępnej formy podania, jak również przeciwwskazań dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz pokrzywki.

**Tabela 8. Zestawienie informacji z Charakterystyk Produktów Leczniczych - technologii wnioskowanej (desloratadyna; produkt leczniczy Hitaxa®) oraz potencjalnych komparatorów (refundowanych i nirefundowanych technologii opcjonalnych) stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz pokrzywki [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50].**

Lek	Mechanizm działania	Wskazania	Sposób podania/dawkowanie	Przeciwwskazania
<b>Technologia wnioskowana</b>				
<b>Produkt leczniczy Hitaxa® – desloratadyna [43]</b>	Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy wykazującym selektywną antagonistyczną aktywność wobec obwodowych receptorów H1. Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H1, ponieważ nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Badania <i>in vitro</i> wykazały przeciwalergiczne właściwości desloratadyny. Obejmują one hamowanie uwalniania cytokin indukujących reakcję zapalną, takich jak IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13, z ludzkich komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych, jak również hamowanie ekspresji adhezyjnej cząsteczki selektywnej P na powierzchni komórek śródbłonna.	Łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i pokrzywką. Nie ma wystarczających danych z badań klinicznych dotyczących skuteczności stosowania desloratadyny u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.	Doustny sposób podania (tabletki). <i>Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)</i> 5 mg (1 tabletki) raz na dobę	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na loratadynę.
<b>Potencjalne komparatory (refundowane technologie opcjonalne)</b>				
<b>Loratadyna (Claritine®) [44]</b>	Loratadyna jest trójpierścieniowym lekiem przeciwhistaminowym, selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. W zalecanych dawkach loratadyna nie wykazuje ośrodkowego działania sedatywnego czy przeciwocholinergicznego u większości populacji. Loratadyna nie wykazuje znaczącego wpływu na receptory H2. Nie ma wpływu na wychwyt norepinefryny i praktycznie nie wywiera wpływu na czynność układu sercowo-naczyniowego i na aktywność układu bódźcotwórczego serca.	Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Zarejestrowana do stosowania u pacjentów dorosłych, a także dzieci w wieku od 2 do 12 lat (roztwór).	Doustny sposób podania (tabletki). <i>Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)</i> 10 mg (1 tabletki) raz na dobę	- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, - ciąża.

<p><b>Cetyryzyna (Zyrtec®) [45]</b></p>	<p>Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania wiązania z receptorem <i>in vitro</i> nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H1. Oprócz działania antagonistycznego w stosunku do receptorów H1, cetyryzyna wykazuje działanie przeciwalergiczne: u pacjentów z nadwrażliwością (atopia) poddawanych prowokacji alergenem, dawka 10 mg podawana raz lub dwa razy na dobę hamuje napływ do skóry i spojówek komórek późnej fazy reakcji zapalnej (eozynofiliów). Stosowanie cetyryzyny w zalecanych dawkach poprawia jakość życia pacjentów z przewlekłym i sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.</p>	<p>Łagodzenie objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, łagodzenie objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.</p> <p>Zarejestrowana do stosowania u pacjentów dorosłych, a także dzieci w wieku 6 lat i starszych (krople).</p>	<p>Doustny sposób podania (tabletki). <i>Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)</i> 10 mg (1 tabletkę) raz na dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą, hydroksyzynę lub pochodne piperazyny,</li> <li>- ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/minutę.</li> </ul>
<p><b>Lewocetyryzyna (Xyzal®) [46]</b></p>	<p>Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna. Po 4 godzinach od jednorazowego podania stwierdzono zablokowanie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%. Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie dawki lewocetyryzyny równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa. Wykazuje szereg właściwości pozareceptorowych: przeciwwzapalne i immunomodulujące.</p>	<p>Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki.</p> <p>Zarejestrowana do stosowania u pacjentów dorosłych, a także dzieci w wieku 6 lat i starszych (roztwór).</p>	<p>Doustny sposób podania (tabletki). <i>Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)</i> 5 mg (1 tabletkę) raz na dobę</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na lewocetyryzynę, inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>- ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/minutę,</li> <li>- produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</li> </ul>

5.1. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) dla desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa®; tabletki)



Potencjalne komparatory (nierfundowane technologie opcjonalne)				
<p><b>Feksofenadyna (Telfast®) [47], [48]</b></p>	<p>Chlorowodorek feksofenadyny jest lekiem przeciwhistaminowym, blokującym receptory H1 z nie wywierającym działania sedatywnego. Feksofenadyna jest farmakologicznie czynnym metabolitem terfenadyny. W badaniach na modelu reakcji skórnej wywołanej histaminą, przeprowadzonych u ludzi, którym podawano feksofenadynę raz lub dwa razy na dobę, stwierdzono, że działanie przeciwhistaminowe leku rozpoczyna się w ciągu godziny, osiąga maksimum po 6 godzinach i utrzymuje się 24 godziny.</p>	<p>Objawowe leczenia sezonowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (dawka 120 mg). Objawowe leczenie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (dawka 180 mg). Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorowodoru feksofenadyny u dzieci poniżej 12 lat.</p>	<p>Doustny sposób podania (tabletki). <u>Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)</u> 120 mg (1 tabletkę) w sezonowym, alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa) lub 180 mg (1 tabletkę) w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej, raz na dobę.</p>	<p>- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p><b>Bilastyna (Clatra®) [49]</b></p>	<p>Bilastyna jest długo działającym selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H1, nie posiada właściwości uspokajających, nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych.</p>	<p>Objawowe leczenie uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 12 lat.</p>	<p>Doustny sposób podania (tabletki). <u>Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)</u> 20 mg (1 tabletkę) raz na dobę</p>	<p>- nadwrażliwość na bilastynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p><b>Rupatadyna (Rupafin®) [50]</b></p>	<p>Rupatadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, długo działającym antagonistą histaminy o selektywnym działaniu antagonistycznym na obwodowe receptory H1. W badaniach <i>In vitro</i>, rupatadyna w dużym stężeniu wykazywała właściwości hamowania degranulacji komórek tłuszcznych, indukowanej przez bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne, jak również hamowania uwalniania cytokin, zwłaszcza TNF-<math>\alpha</math> przez ludzkie komórki tłuszczne i monocyty.</p>	<p>Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki. Zarejestrowana do stosowania u pacjentów dorosłych, a także dzieci w wieku 6 lat i starszych (roztwór).</p>	<p>Doustny sposób podania (tabletki). <u>Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)</u> 10 g (jedna tabletkę) raz na dobę</p>	<p>- nadwrażliwość na rupatadynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>



Poniżej przedstawiono tabelę zbiorczą podsumowującą wybór komparatorów w ramach niniejszego opracowania i pozwalającą na wybór najbardziej odpowiednich farmakoterapii alternatywnych. Zastosowano ocenę punktową w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie („+” to 1 punkt; „+/-” to 0,5 punktu; „-” to 0 punktów). W zależności od kategorii oceniających użyto następujących skal:

- wskazanie rejestracyjne dla potencjalnego komparatora zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla interwencji wnioskowanej [43],
- podobny mechanizm działania (poza hamowaniem receptora H1 pod uwagę brano także wykazywane właściwości pozareceptorowe),
- podobny zakres przeciwwskazań do stosowania,
- rekomendacje i zalecenia kliniczne we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa [18] oraz pokrzywka [4] (w przypadku leczenia pokrzywki pod uwagę wzięto także dowody naukowe w zakresie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania preparatów przeciwhistaminowych w dawkach czterokrotnie wyższych niż standardowe),
- refundacja/ brak refundacji ze środków publicznych w Polsce w analizowanych wskazaniach [51],
- stanowiska Rady Konsultacyjnej i Rady przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacje Prezesa AOTM [30],
- zakres wykorzystania w Polsce na podstawie danych IMS Health.

**Tabela 9. Selekcja komparatorów (refundowanych i nier refundowanych technologii opcjonalnej) do porównania z desloratadyną (produkt leczniczy Hitaxa®) w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50].**

Lek	Wskazanie rejestracyjne *	Mechanizm działania**	Przeciwwskazania***	Zalecany w polskich wytycznych praktyki klinicznej^	Zalecany w wytycznych ARIA [18], [19] w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa	Zalecany w wytycznych EAACI/GA <sup>2</sup> LEN / EDF/WAO [4] w leczeniu pokrzywki	Refundacja ze środków publicznych w Polsce w analizowany wskazaniu [51]	Pozytywna opinia Rady Konsultacyjnej/ Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacja Prezesa AOTM	Stopień wykorzystania w Polsce na podstawie danych IMS Health	Punktacja (od 0 do 11 punktów)
<b>Technologia wnioskowana</b>										
Desloratadyna (Hitaxa®) [43]	+	+	+	+	+	+	-	+ (pozytywne stanowiska RK) [26], [35]	++	Nie dotyczy.
<b>Potencjalne komparatory (refundowane technologie opcjonalne)</b>										
Loratadyna (Claritine®) [44]	+	+/-	+/-	+	+	+/-	+	- (brak)	+++	8,5/11
Cetyryzyna (Zyrtec®) [45]	+	+/-	+/-	+	+	+/-	+	- (brak)	+++	8,5/11
Lewocetyryzyna (Xyzal®) [46]	+	+	+/-	+	+	+	+	+ (pozytywne stanowisko RK) [27], [28]	++	9,5/11
<b>Potencjalne komparatory (nier refundowane technologie opcjonalne)</b>										
Feksofenadyna (Teffast®) [47], [48]	+	+/-	+	+	+	+	-	- (brak)	++	7,5/11
Bilastyna (Clatra®) [49]	+	+/-	+	+	+	+/-	-	- (negatywne stanowisko RP) [29]	+	6/11
Rupatadyna (Rupafin®) [50]	+	+	+	+	+	+	-	- (brak)	+	7/11

\* objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki; \*\* poza blokowaniem łączenia się histaminy z receptorem H1, wykazywanie dodatkowych właściwości pozareceptorowych; \*\*\* przeciwwskazania inne niż nadwrażliwość na substancję czynną lub jakąkolwiek substancję pomocniczą; ^ zgodne z wytycznymi międzynarodowymi: ARIA i EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO; RK – Rada Konsultacyjna przy AOTM; RP – Rada Przejrzystości przy AOTM. Udział w runku sprzedaży na podstawie danych IMS Health: „+++” oznacza duży udział w rynku; „++” oznacza średni udział w rynku; „+” oznacza mały udział w rynku.

## 5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) dla desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa<sup>®</sup>; tabletki)

Na podstawie powyższego zestawienia można wnioskować, iż rolę komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) dla desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa<sup>®</sup>; tabletki), stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz pokrzywki będą pełniły takie substancje czynne jak (minimum 8 punktów w zestawieniu): **loratadyna** (będąca prekursorem analizowanej substancji czynnej), **cetyryzyna** (będąca cząsteczką prekursorową dla lewocetyryzyny) oraz **lewocetyryzyna** (wykazująca, podobnie jak desloratadyna, liczne dodatkowe efekty pozareceptorowe).

Wybór wyżej wymienionych preparatów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [54] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [52]. Wszystkie wybrane komparatory są obecnie refundowane ze środków publicznych w Polsce (wszystkie produkty lecznicze zawierające substancje: loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, w postaci tabletek lub kapsułek, znajdują się we wspólnej grupie limitowej 207.1 „Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne” i są refundowane „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”, poziom odpłatności pacjenta: 30%) [51], są zalecane w obowiązujących wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) [4], [18], są szeroko wykorzystywane na polskim rynku farmaceutycznym w analizowanych wskazaniach (porównaj rozdział 8.), jak również cechują je podobne właściwości farmakologiczne i analogiczne jak technologia wnioskowana wskazania do stosowania [43], [44], [45], [46]. Warto również podkreślić, że w ramach oceny HTA dla desloratadyny w postaci produktu leczniczego Aerius<sup>®</sup> (tabletki), która w 2009 roku uzyskała pozytywną opinię Rady Konsultacyjnej przy AOTM w analizowanych wskazaniach wybrano do porównania identyczne komparatory [26].

Autorzy niniejszego opracowania zdecydowali również o wykluczeniu z roli komparatora (technologii opcjonalnej) dla desloratadyny (Hitaxa<sup>®</sup>; tabletki) stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz pokrzywki innych leków będących inhibitorami receptora histaminowego typu H1 drugiej generacji, które są zalecane w wytycznych praktyki klinicznej takich, jak:

- *feksofenadyna* (brak refundacji ze środków publicznych w Polsce [51]; brak stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Prezesa AOTM w sprawie finansowania ze środków publicznych w analizowanych wskazaniach [30]; średni udział w rynku sprzedaży w Polsce na podstawie danych IMS Health),
- *bilastyna* (brak refundacji ze środków publicznych w Polsce [51]; lek dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno [12]; niewielki udział w rynku sprzedaży produktów leczniczych w Polsce;

negatywne stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTM w sprawie finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: „objawowe leczenie uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki” [29]),

- *rupatadyna* (brak refundacji ze środków publicznych w Polsce [51]; lek dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno [12]; niewielki udział w rynku sprzedaży produktów leczniczych w Polsce; brak stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Prezesa AOTM w sprawie finansowania ze środków publicznych w analizowanych wskazaniach [30]),
- *azelastyna* (brak refundacji ze środków publicznych w Polsce [51]; brak identycznego wskazania rejestracyjnego oraz inny sposób podania w przypadku preparatów do stosowania miejscowego [55]; brak rejestracji w Polsce produktów w postaci do stosowania doustnego [53], [81]),
- *ebastyna* (brak refundacji ze środków publicznych w Polsce [51]; brak rejestracji w Polsce [53], [81]),
- *emedastyna* (brak refundacji ze środków publicznych w Polsce [51]; brak identycznego wskazania rejestracyjnego oraz inny sposób podania [56]),
- *lewokabastyna* (brak refundacji ze środków publicznych w Polsce [51]; brak rejestracji w Polsce [53], [81])
- *mizolastyna* (brak refundacji ze środków publicznych w Polsce [51]; brak rejestracji w Polsce [53], [81]).

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (desloratadyna; tabletki), a wybranym komparatorem przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora w analizowanym wskazaniu. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [52]. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).

## 6. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą efekty objawowego leczenia:

- *alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa:*
  - zmiany nasilenia objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score; TNSS*),
  - zmiany nasilenia objawów pozanosowych (ang. *Total Nonnasal Symptom Score; TNNSS*),
  - zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu (ang. *Total Symptom Score; TSS*),
- *pokrzywki:*
  - zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: nasilenie świądu, liczbę bąbli, wielkość bąbli, wielkość największego bąbla (ang. *Total Symptom Score; TSS*),
- *alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki:*
  - zmiany jakości życia,
  - wpływ na codzienną aktywność i sen,
  - zmiany ogólnego nasilenia schorzenia i globalna satysfakcja z leczenia oceniane w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*)

W ramach oceny bezpieczeństwa brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia,
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- zmiany parametrów laboratoryjnych i zmiany w elektrokardiogramie.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki**

### **7.1. Technologia wnioskowana (desloratadyna) oraz analogiczne technologie opcjonalne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

#### **A. Interwencja wnioskowana: desloratadyna**

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM nie wydali do chwili obecnej (stan na: 15.04.2013 rok) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> zawierającego desloratadynę i stosowanego w leczeniu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki [30].

Warto jednak wyraźnie zaznaczyć, że **substancja czynna - desloratadyna - otrzymała pozytywne opinie Rady Konsultacyjnej przy AOTM**. W dniu 25 maja 2009 roku oraz 21 września 2009 roku Rada Konsultacyjna przy AOTM wydała stanowiska, odpowiednio nr 37/11/2009 (dotyczy tabletek) [26] i nr 5/2/18/2009 (dotyczy roztworu doustnego) [35], w sprawie finansowania produktu leczniczego Aerius<sup>®</sup> zawierającego desloratadynę. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych desloratadyny (Aerius<sup>®</sup>) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla loratadyny. W uzasadnieniu swoich stanowisk Rada Konsultacyjna przy AOTM wskazuje, że desloratadyna jest aktywnym metabolitem loratadyny, powszechnie stosowanej w objawowym leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki, o podobnej efektywności klinicznej, jak i zbliżonym do niej profilu bezpieczeństwa. Wobec tego, jak podkreśla Rada Konsultacyjna, oba leki powinny być dostępne na takich samych zasadach [26], [35].

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ- PLE-460-7014-1/CK/08 z dnia 31 lipca 2008 roku), na podstawie wniosku na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia [26].

## **B. Komparatory – technologie opcjonalne: loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna**

### **Loratadyna, cetyryzyna**

Do chwili obecnej (stan na: 15.04.2013) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktów zawierających loratadynę lub cetyryzynę stosowanych w leczeniu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki [30].

### **Lewocetyryzyna**

W dniu 2 lutego 2009 roku Rada Konsultacyjna przy AOTM wydała stanowisko nr 10/03/2009, w którym rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Xyzal® zawierającego dichlorowodurek lewocetyryzyny, w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa, całorocznego alergicznego nieżytu nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla cetyryzyny. Rada Konsultacyjna uzasadnia niniejsze stanowisko przedłożonymi wynikami porównania pośredniego (nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio oba preparaty) wskazującymi na równoważność efektywności klinicznej i bezpieczeństwa lewocetyryzyny i cetyryzyny [27].

Ponadto, 20 grudnia 2010 roku Rada Konsultacyjna przy AOTM wydała stanowisko nr 89/27/2010, w którym uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego produktu leczniczego Zenaro® (dichlorowodurek lewocetyryzyny) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu ceny najtańszego leku w tej grupie [28].

### **7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej (desloratadyna) i wybranych technologii opcjonalnych stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii**

Przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla desloratadyny oraz wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych):

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja,
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy,

- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada,

Decyzje wskazanych agencji oceny technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających desloratadynę oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) stosowanych w analizowanych schorzeniach, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania preparatów zawierających desloratadynę oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych: loratadyny, cetyryzyny, lewocetyryzyny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (stan na: 15.04.2013 rok).**

Agencja	Interwencja	Decyzja	Rok wydania decyzji (forma podania)
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Desloratadyna Loratadyna Cetyryzyna Lewocetyryzyna	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających: desloratadynę, loratadynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę, stosowanych w analizowanych wskazaniach [36].	-
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Desloratadyna Loratadyna Cetyryzyna Lewocetyryzyna	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających: desloratadynę, loratadynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę, stosowanych w analizowanych wskazaniach [38].	-
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Desloratadyna Loratadyna Cetyryzyna Lewocetyryzyna	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających: desloratadynę, loratadynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę, stosowanych w analizowanych wskazaniach [37].	-
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	Desloratadyna	Agencja <b>rekomenduje finansowanie ze środków publicznych</b> produktu leczniczego Aerius® (desloratadyna) we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki. Poziom refundacji: 30% [31].	2012 (tabletki)
		Agencja <b>rekomenduje finansowanie ze środków publicznych</b> produktu leczniczego Aerius® (desloratadyna) we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki. Poziom refundacji: 35% [57], [58], [59], [60], [61], [63].	2006, 2002, 2001 (tabletki); 2005, 2003, 2002 (syrop)
	Loratadyna	Agencja rekomenduje dalsze finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Clarityne® (loratadyna) we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Poziom refundacji: 30% [32].	2011 (syrop)
		Agencja rekomenduje dalsze finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Clarityne® (loratadyna) we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Poziom refundacji: 35% [63], [64], [65].	2006 (syrop, tabletki), 2002 (syrop, tabletki musująca)
Cetyryzyna	Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Virlix® (cetyryzyna) we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (sezonowego i	2011 (tabletki)	



		całorocznego) i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Poziom refundacji: 30% [33].	
		Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cetirizine Biogaran® lub Virlix® (cetyryzyna) we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (sezonowego i całorocznego) i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Poziom refundacji: 35% [66], [67], [68].	2009, 2006 (tabletki); 2001 (krople doustne – roztwór)
	Lewocetyryzyna	Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Xyzall® (lewocetyryzyna) we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Poziom refundacji: 35% [34], [69], [70], [71].	2008, 2005, 2002 (tabletki); 2006 (roztwór doustny),
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>	Desloratadyna Loratadyna Cetyryzyna Lewocetyryzyna	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających: desloratadynę, loratadynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę, stosowanych w analizowanych wskazaniach [39].	-
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	Desloratadyna Loratadyna Cetyryzyna Lewocetyryzyna	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających: desloratadynę, loratadynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę, stosowanych w analizowanych wskazaniach [40].	-
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</b>	Desloratadyna Loratadyna Cetyryzyna Lewocetyryzyna	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających: desloratadynę, loratadynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę, stosowanych w analizowanych wskazaniach [41].	-
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Desloratadyna Loratadyna Cetyryzyna Lewocetyryzyna	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających: desloratadynę, loratadynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę, stosowanych w analizowanych wskazaniach [42].	-

**Podsumowując** (stan na: 15.04.2013 rok):

- francuska agencja HTA **Haute Autorité de Santé (HAS)** rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego **Aerius® (desloratadyna) we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz pokrzywki** [31], [57], [58], [59], [60], [61], [62],
- w przypadku pozostałych światowych agencji oceny technologii medycznych, takich jak: *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* na ich stronach internetowych nie odnaleziono żadnych opinii (pozytywnych lub negatywnych) odnośnie finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających desloratadynę (produkt leczniczy Hitaxa®) i stosowanych w analizowanych wskazaniach.

## **8. Aspekty kosztowo-refundacyjne**

### **8.1. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki**

W chwili obecnej (kwiecień 2013 roku) finansowanie ze środków publicznych leków w postaci stałej stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki przebiega w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w grupie limitowej 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne) [83].

Finansowaniu ze środków publicznych w ramach ww. grupy podlegają substancje: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna. Wszystkie wyżej wymienione substancje czynne wpisane są do Wykazu refundowanych produktów leczniczych wydawanych świadczeniobiorcy we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach za odpłatnością 30% limitu finansowania [83].

W Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych znajduje się 27 leków zawierających jedną z trzech substancji czynnych stosowanych w analizowanym wskazaniu [83].

Zestawienie wszystkich ww. leków przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Preparaty cetyryzyny, lewocetyryzyny oraz loratadyny współfinansowane ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 207.1 [83], [87].**

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]	Sprzedaż I – IX 2012 r.
1	Cetirizynum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	5909990910793	15,24	15,24	30%	4,57	10,67	11 062
2	Cetirizynum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	5909991075224	10,46	10,16	30%	3,35	7,11	227 036
3	Cetirizynum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	5909990569441	15,24	15,24	30%	4,57	10,67	295 016
4	Cetirizynum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	5909990410729	9,66	9,66	30%	2,9	6,76	124 699
5	Cetirizynum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	5909990410736	15,24	15,24	30%	4,57	10,67	311 880
6	Cetirizynum	CetAlergin, tabl. powł., 10 mg	5909990872626	11,04	10,16	30%	3,93	7,11	62 926
7	Cetirizynum	Cetigran, tabl. powł., 10 mg	5909990044559	13,94	13,94	30%	4,18	9,76	19 968
8	Cetirizynum	Letizen, tabl. powł., 10 mg	5909990869725	10,6	10,16	30%	3,49	7,11	8 919
9	Cetirizynum	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	5909990184620	13,84	10,16	30%	6,73	7,11	216 623
10	Cetirizynum	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	5909990184637	20,96	15,24	30%	10,29	10,67	522 961
11	Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	5909990656929	16,98	10,16	30%	9,87	7,11	14 041
12	Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	5909990656943	22,5	15,24	30%	11,83	10,67	47 443
13	Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	5909990904129	21,1	14,22	30%	11,15	9,95	36 854
14	Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal, tabl. powł., 5 mg	5909990918041	9,65	3,56	30%	7,16	2,49	38 464
15	Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal, tabl. powł., 5 mg	5909990918072	32,72	14,22	30%	22,77	9,95	236 516
16	Levocetirizini dihydrochloridum	Zenaro, tabl. powł., 5 mg	5909990781720	23,54	14,22	30%	13,59	9,95	113 524
17	Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	5909990765034	22,53	14,22	30%	12,58	9,95	62 036
18	Loratadinum	Aleric, tabl. , 10 mg	5909990880836	22,68	15,24	30%	12,01	10,67	55 707
19	Loratadinum	Aleric, tabl. , 10 mg	5909990944361	32,26	30,48	30%	10,92	21,34	0
20	Loratadinum	Claritine, tabl. , 10 mg	5909990121526	31,26	15,24	30%	20,59	10,67	369 586
21	Loratadinum	Flonidan, tabl. , 10 mg	5909990223343	34,41	30,48	30%	13,07	21,34	103 411
22	Loratadinum	Flonidan, tabl. , 10 mg	5909990223350	50,38	45,72	30%	18,38	32	107 452
23	Loratadinum	Flonidan, tabl. , 10 mg	5909990739233	20,96	15,24	30%	10,29	10,67	231 575
24	Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl. , 10 mg	5909990670253	33,95	30,48	30%	12,61	21,34	27 338
25	Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl. , 10 mg	5909990670260	50,38	45,72	30%	18,38	32	16 086

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]	Sprzedaż I – IX 2012 r.
26	Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl. , 10 mg	5909990795420	22,21	15,24	30%	11,54	10,67	140 908
27	Loratadinum	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	5909990909049	21,83	15,24	30%	11,16	10,67	69 537

Największy udział w rynku sprzedaży grupy limitowej 207.1 (określony na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2012 r.) mają preparaty cetyryzyny (51,02%), następnie loratadyny (31,85%) oraz lewocetyryzyny (17,13%).

W celu określenia udziału w rynku sprzedaży nier refundowanych preparatów desloratadyny wykorzystano dane IMS Health Polska i na ich podstawie obliczono udział w rynku cetyryzyny, lewocetyryzyny, loratadyny oraz desloratadyny (obliczony na podstawie miesięcznych danych sprzedażowych z 2012 r.). W obliczeniach uwzględniono preparaty wydawane na receptę, zarówno refundowane jak i nier refundowane ze środków publicznych. Najwyższy udział w rynku sprzedaży powyższych substancji mają preparaty cetyryzyny (43,52%), następnie loratadyny (23,14%), lewocetyryzyny (20,10%) oraz desloratadyny (13,24%).

Zestawienie danych kosztowych dotyczących stałych produktów leczniczych stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (Tabela 11) sugeruje, że:

- finansowanie analizowanych produktów leczniczych ze środków publicznych odbywa się w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach grupy limitowej 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach,
- sposób refundacji analizowanych produktów leczniczych uwzględnia odpłatność pacjenta w wysokości 30% limitu finansowania,
- do grupy limitowej zaliczane są produkty lecznicze zawierające różne substancje czynne oraz taką samą postać farmaceutyczną; nie utworzono osobnych grup limitowych dla poszczególnych substancji czynnych co sugeruje, iż Ministerstwo Zdrowia uznaje wymienione substancje czynne za interwencje o zbliżonym działaniu terapeutycznym, podobnej skuteczności, takich samych wskazaniach do stosowania i/albo takim samym mechanizmie działania.



**Tabela 12. Kalkulacja ceny detalicznej produktu leczniczego Hitaxa® w przypadku podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych.**

Kategoria	Hitaxa® 30 tabl. à 5 mg	Hitaxa® 30 tabl. à 2,5 mg	Źródło danych
Cena producenta netto	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

**8.3. Koszt leków stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki**

Średni koszt DDD poszczególnych refundowanych substancji czynnych (cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna) określono z wykorzystaniem wysokości sprzedaży poszczególnych wariantów opakowań produktów leczniczych dostępnych w Polsce w okresie od stycznia 2012 do listopada 2012 roku [87] oraz informacji o cenach poszczególnych produktów (por. rozdział 8.1) i przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Koszt DDD cetyryzyny, lewocetyryzyny, loratadyny. Na podstawie [83], [87].**

Substancja czynna	Średni koszt DDD ważony liczbą sprzedanych opakowań		Minimalny koszt DDD określony na podstawie dostępnych na polskim rynku preparatów		Maksymalny koszt DDD określony na podstawie dostępnych na polskim rynku preparatów	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Cetyryzyna	0,35 zł	0,23 zł	0,34 zł	0,15 zł	0,36 zł	0,34 zł
Lewocetyryzyna	0,36 zł	0,65 zł	0,36 zł	0,39 zł	0,36 zł	1,02 zł
Loratadyna	0,36 zł	0,44 zł	0,36 zł	0,18 zł	0,36 zł	0,69 zł

W chwili obecnej (kwiecień 2013 roku), z perspektywy pacjenta, najdroższą substancją czynną stosowaną w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki jest lewocetyryzyna (średni ważony koszt 1 DDD równy 0,65 zł).

Koszt pozostałych substancji z perspektywy pacjenta wynosi 0,23 zł oraz 0,44 zł za DDD odpowiednio w przypadku cetyryzyny oraz loratadyny.

Z punktu widzenia płatnika publicznego średni koszt definiowanej dziennej dawki substancji czynnych z analizowanego rynku mieści się w zakresie od 0,35 zł (cetyryzyna) do 0,36 zł (lewocetyryzyna oraz loratadyna).

Obliczono również średni koszt dla pacjenta preparatów desloratadyny (preparaty nier refundowane ze środków publicznych). W obliczeniach uwzględniono preparaty w postaci tabletek. Koszt jednego opakowania poszczególnych preparatów określono na podstawie [88]. Średni koszt 1 DDD desloratadyny określono na poziomie równym 1,11 zł dla pacjenta (koszt dla płatnika publicznego równy 0 zł – preparaty nier refundowane ze środków publicznych).

## 9. Podsumowanie

- I. Dokument został sporządzony w celu określenia kierunków i zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki) w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.
- II. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator – technologia opcjonalna, wynik zdrowotny) przedstawia się następująco:
- (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowili chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką [43]),
  - (I) ocenianą interwencją wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki),
  - (C) komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) dla ocenianej interwencji wnioskowanej są: loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna,
  - (O) do efektów zdrowotnych (istotnych klinicznie) uwzględnionych w niniejszej analizie należy skuteczność kliniczna mierzona: zmianą nasilenia poszczególnych objawów nosowych i objawów pozanosowych, zmianą ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu – w przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz zmianą ogólnego wskaźnika nasilenia objawów uwzględniającego m.in.: nasilenie świądu, liczbę bąbli, wielkość bąbli, wielkość największego bąbla – w przypadku pokrzywki, a także w obu schorzeniach: zmianą jakości życia, wpływem na codzienną aktywność i sen oraz zmianą ogólnego, subiektywnego nasilenia schorzenia i globalnej satysfakcji z leczenia w skali VAS; w ramach oceny profilu bezpieczeństwa terapii analizowano: ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, a także zmiany parametrów laboratoryjnych i zmiany w elektrokardiogramie.
- III. **Desloratadyna** (m.in. produkt leczniczy Hitaxa<sup>®</sup>) jako jeden z leków przeciwhistaminowych drugiej generacji **jest rekomendowana przez ekspertów klinicznych współtworzących projekt *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)* do stosowania jako pierwsza linia terapii sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz jako wstępne leczenie łagodnego/umiarkowanego przewlekłego nieżyty nosa bez dominującej blokady nosa** [18], [19]. Desloratadyna jest również zalecana w najnowszych



wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez *Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum* oraz *World Allergy Organization* (EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO) do stosowania w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z pokrzywką [4].

Zalecenia polskich ekspertów klinicznych w zakresie leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [16] oraz pokrzywki [12] są zgodne z najnowszymi (a zarazem najważniejszymi) wytycznymi praktyki klinicznej, odpowiednio: ARIA [18], [19] oraz EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO [4].

- IV. **Rada Konsultacyjna przy AOTM** w stanowisku nr 37/11/2009 z dnia 25 maja 2009 roku (dotyczy tabletek) [26] oraz w stanowisku nr 5/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 roku (dotyczy roztworu doustnego) [35] **uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych desloratadyny** (produkt leczniczy Aerius®) **stosowanej w leczeniu alergicznego nieżytku nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla loratadyny**. Do tej pory (stan na: 15.04.2013 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali bardziej aktualnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających desloratadynę [30].
- V. **Francuska agencja oceny technologii medycznych Haute Autorité de Santé (HAS) rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Aerius® zawierającego desloratadynę we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki** [31], [57], [58], [59], [60], [61]. W przypadku pozostałych światowych agencji HTA, takich jak: *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [36], *Scottish Medicines Consortium* (SMC) [37], *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [38], *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) [39], *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) [40], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [41] oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [42], na ich stronach internetowych nie odnaleziono żadnych opinii (pozytywnych lub negatywnych) odnośnie finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających desloratadynę (produkt leczniczy Hitaxa®) stosowanych w analizowanych wskazaniach (stan na dzień: 15.04.2013 rok).
- VI. Proponowane przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto refundowanego produktu Hitaxa® wynoszą: [REDACTED] opakowanie zawierające 30 tabletek po 2,5 mg. Obliczenia uwzględniające powyższe ceny analizowanych preparatów desloratadyny sugerują, że z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne

stosowania jednego opakowania produktu Hitaxa<sup>®</sup> mieścić się będzie w zakresie od [redacted].

Analiza strategii finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką sugeruje, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji desloratadyny, produkt leczniczy Hitaxa<sup>®</sup> z wysokim prawdopodobieństwem będzie:

- wydawany po wniesieniu przez pacjenta opłaty w wysokości 30% limitu finansowania,
- zaliczony do istniejącej grupy limitowej 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne).

Analiza możliwych scenariuszy refundacji produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> sugeruje, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej koszt dziennego stosowania desloratadyny z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) wyniesie [redacted]

[redacted] zależności od wysokości dawki oraz zawartości opakowania.

W chwili obecnej (kwiecień 2013 roku) finansowanie ze środków publicznych leków w postaci stałej stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki przebiega w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w grupie limitowej 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne). Największy udział w rynku sprzedaży grupy limitowej 207.1 (określony na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2012 r.) mają preparaty cetyryzyny (51,02%), następnie loratadyny (31,85%) oraz lewocetyryzyny (17,13%).

W chwili obecnej (kwiecień 2013 roku), z perspektywy pacjenta, najdroższą substancją czynną stosowaną w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, współfinansowana w ramach grupy limitowej 207.1, jest lewocetyryzyna (średni ważony koszt 1 DDD równy 0,65 zł). Koszt pozostałych substancji z perspektywy pacjenta wynosi 0,23 zł oraz 0,44 zł za DDD odpowiednio w przypadku cetyryzyny oraz loratadyny.

Z punktu widzenia płatnika publicznego średni koszt definiowanej dziennej dawki substancji czynnych z analizowanego rynku mieści się w zakresie od 0,35 zł (cetyryzyna) do 0,36 zł (lewocetyryzyna oraz loratadyna).

Na podstawie danych IMS Health Polska obliczono również udział w rynku cetyryzyny, lewocetyryzynom, loratadyny oraz desloratadyny (obliczony na podstawie miesięcznych danych sprzedażowych z 2012 r.). W obliczeniach uwzględniono preparaty wydawane na receptę, zarówno refundowane jak i nierefundowane ze środków publicznych. Najwyższy udział w rynku sprzedaży powyższych substancji mają preparaty cetyryzyny [REDACTED]

[REDACTED]

## 10. Bibliografia

- [1] Sadowska-Woda I, Bieszczad-Bedrejczuk E. Spektrum działania farmakologicznego dezloratadyny. *Alergia Astma Immunologia* 2010; 15 (4): 189-196.
- [2] Panaszek B. Współczesne poglądy na podział i patogenezę pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. *Adv Clin Exp Med* 2004; 13 (2): 337-341.
- [3] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-1426.
- [4] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-1443.
- [5] Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, et al. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol.* 2009 Jul-Aug;63(4):324-30.
- [6] Pawliczak R. Nowoczesne leki przeciwhistaminowe - wskazania, mechanizm działania, skuteczność i bezpieczeństwo. *Terapia* 2011; 19 (9): 92-95.
- [7] Berger WE. The Safety and Efficacy of Desloratadine for the Management of Allergic Disease. *Drug Safety* 2005; 28 (12): 1101-1118.
- [8] DuBuske L. Desloratadine for chronic idiopathic urticaria: a review of clinical efficacy. *Am J Clin Dermatol.* 2007; 8(5): 271-83.
- [9] Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Leki antyhistaminowe w chorobach alergicznych. *Przegl Alergol* 2004; 2: 42-47.
- [10] Rutkowski R, Koszyła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa - problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 348-352.
- [11] Rogala B, Kasperska-Zajac A. Leczenie pokrzywki przewlekłej. *Przewodnik lekarza* 2012; 2: 11-13.
- [12] Czarnecka-Operacz M. Pokrzywka - aktualne kierunki badań oraz implikacje praktyczne. *Alergia* 2011; 4: 7-12.
- [13] Czarnecka-Operacz M. Aktualne zasady postępowania diagnostycznego w pokrzywce. *Przegl Dermatol* 2011; 98: 19-22.
- [14] Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-330.
- [15] Brzoznowski W. Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżytu nosa. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3 (3): 173-180.
- [16] Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. 2012.
- [17] Mandhane SN, Shah JH, Thennati R. Allergic rhinitis: An update on disease, present treatments and future prospects *International Immunopharmacology* 2011; 11: 1646-1662.
- [18] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63 (supl. 86): 8-160.
- [19] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3): 466-76.
- [20] Pali-Schöll I, Pohl W, Aberer W, et al. Die Auswirkungen von allergischer Rhinitis auf Asthma (ARIA-Aktualisierung 2008\*). Die österreichische Perspektive. *Wien Med Wochenschr* 2009; 159/3-4: 87-92.
- [21] Green J, Hockman M, Friedman R, et al. Allergic rhinitis in South Africa: 2012 guidelines. *S Afr Med J* 2012; 102(8):693-696.
- [22] Siow JK, Alshaikh NA, Balakrishnan A, et al. Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Management of Rhinosinusitis and Allergic Rhinitis. *Singapore Med J* 2010; 51(3): 190-200.
- [23] van Cauwenberge p, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-134.
- [24] Grattan CEH., Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol.* 2007;157(6):1116-23.
- [25] Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37: 631-650.
- [26] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko nr 37/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania desloratadyny (Aerius®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki.
- [27] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko nr 10/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r. w sprawie finansowania dichlorowodoru lewocetyryzyny (Xyzal®) w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa, całorocznego alergicznego nieżytu nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.
- [28] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 89/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Zenaro® (levocetirizini dihydrochloridum) w leczeniu objawowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, jako świadczenia gwarantowanego.

- [29] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Przejrzystości. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2012 z dnia 26 marca 2012 r. w zakresie zasadności zakwalifikowania leków Clatra (bilastinum) 20 mg, tabletki, 10 sztuk i 30 sztuk, we wskazaniu: „objawowe leczenie uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki”, jako świadczenia gwarantowanego.
- [30] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, <http://www.aotm.gov.pl/>, kwiecień 2013.
- [31] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; AERIUS, 15 février 2012.
- [32] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; CLARITYNE, 16 novembre 2011.
- [33] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; VIRLIX, 7 septembre 2011.
- [34] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; XYZALL, 14 mai 2008.
- [35] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko nr 5/2/18/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania desloratadyny (Aerius®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki.
- [36] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/>, kwiecień 2013.
- [37] SMC, Scottish Medicines Consortium, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>, kwiecień 2013.
- [38] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.wales.nhs.uk/>, kwiecień 2013.
- [39] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/>, kwiecień 2013.
- [40] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/en/>, kwiecień 2013.
- [41] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/>, kwiecień 2013.
- [42] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://cadth.ca/>, kwiecień 2013.
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitaxa® (desloratadyna).
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Claritine® (loratadyna).
- [45] Charakterystyka Produktu Leczniczego Zyrtec® (cetyryzyna).
- [46] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyzal® (lewoetyryzyna).
- [47] Charakterystyka Produktu Leczniczego Telfast® 120 (feksofenadyna).
- [48] Charakterystyka Produktu Leczniczego Telfast® 180 (feksofenadyna).
- [49] Charakterystyka Produktu Leczniczego Clatra® (bilastyna).
- [50] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rupafin® (rupatadyna).
- [51] Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013r.: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013r.
- [52] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [53] Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Baza produktów leczniczych; <http://www.urpl.gov.pl/>, kwiecień 2013.
- [54] Wytyczne oceny technologii medycznych HTA, [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl/), kwiecień 2013.
- [55] Charakterystyka Produktu Leczniczego Azelastin POS® (azelastyna).
- [56] Charakterystyka Produktu Leczniczego Emadine® (emedastyna).
- [57] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; AERIUS, 29 novembre 2006.
- [58] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; AERIUS, 6 juillet 2005.
- [59] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; AERIUS, 22 janvier 2003.
- [60] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; AERIUS, 20 novembre 2002.
- [61] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; AERIUS, 10 juillet 2002.
- [62] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; AERIUS, 7 novembre 2001.
- [63] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; CLARITYNE, 4 octobre 2006.
- [64] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; CLARITYNE, 20 mars 2002 (syrop).
- [65] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; CLARITYNE, 20 mars 2002 (tabletki).
- [66] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; CETIRIZINE BIOGARAN, 22 juillet 2009.
- [67] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; VIRLIX, 5 juillet 2006.
- [68] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; VIRLIX, 30 mai 2001.
- [69] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; XYZALL, 13 decembre 2006.
- [70] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; XYZALL, 20 juillet 2005.

- [71] Haute Autorité De Santé. Commission de la Transparence; XYZALL, 18 decembre 2002.
- [72] van der Valk P, Moret G, Kiemeney L. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2002;146:110–113.
- [73] Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35 (8): 869-873.
- [74] Bakke P, Gulsvik A, Eide GE. Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy* 1990 Oct;45(7):515-22.
- [75] Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34:294–301.
- [76] Kozel M, Mekkes J, Bossuyt P, Bos J. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:387–391.
- [77] [http://ecap.pl/pdf/ECAP\\_wyniki\\_pl.pdf](http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf), kwiecień 2013.
- [78] [http://ecap.pl/pdf/ECAP\\_wstep\\_pl.pdf](http://ecap.pl/pdf/ECAP_wstep_pl.pdf), kwiecień 2013.
- [79] <http://www.ecap.pl/doktorat.pdf>, kwiecień 2013.
- [80] O'Donnell B, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves M. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197–201.
- [81] <http://www.osoz.pl/osoz/web/osoz-cms>; Baza leków i środków ochrony zdrowia, kwiecień 2013.
- [82] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- [83] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
- [84] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (*Dz. U.* z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [85] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [86] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2013, [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2013 r.).
- [87] Komunikaty Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące wartości refundacji cen leków, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2013 r.).
- [88] Portal internetowy Medycyny Praktycznej, baza leków, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2013 r.).

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Różnicowanie pomiędzy alergicznym i niealergicznym nieżytem nosa [16], [18].....	17
Tabela 2. Wpływ różnych klas leków na objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa według wytycznych praktyki klinicznej ARIA [17], [18].....	24
Tabela 3. Ocena stopnia aktywności choroby u pacjentów z pokrzywką (suma punktów: 0-6) [3].....	35
Tabela 4. Rekomendowane testy diagnostyczne w najczęściej spotykanych typach pokrzywki [3], [13]. ....	36
Tabela 5. Algorytm postępowania terapeutycznego w pokrzywce zgodnie z konsensusem panelu ekspertów [4]. ....	42
Tabela 6. Podział i porównanie niektórych właściwości wybranych leków przeciwhistaminowych [9]. ....	46
Tabela 7. Wybrane działanie pozareceptorowe leków przeciwhistaminowych drugiej generacji [6], [9]. ....	47
Tabela 8. Zestawienie informacji z Charakterystyk Produktów Leczniczych - technologii wnioskowanej (desloratadyna; produkt leczniczy Hitaxa®) oraz potencjalnych komparatorów (refundowanych i nirefundowanych technologii opcjonalnych) stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz pokrzywki [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50]. ....	54
Tabela 9. Selekcja komparatorów (refundowanych i nirefundowanych technologii opcjonalnej) do porównania z desloratadyną (produkt leczniczy Hitaxa®) w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50]. ....	58
Tabela 10. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania preparatów zawierających desloratadynę oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych: loratadyny, cetyryzyny, lewocetyryzyny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (stan na: 15.04.2013 rok). ....	64
Tabela 11. Preparaty cetyryzyny, lewocetyryzyny oraz loratadyny współfinansowane ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 207.1 [83], [87]. ....	67
Tabela 12. Kalkulacja ceny detalicznej produktu leczniczego Hitaxa® w przypadku podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych.....	70
Tabela 13. Koszt DDD cetyryzyny, lewocetyryzyny, loratadyny. Na podstawie [83], [87]. ....	71

## 12. Aneks

### 12.1. Charakterystyki Produktów Leczniczych

#### **Analizowana interwencja (technologia wnioskowana) - produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; tabletki)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa® (desloratadyna) firmy Adamed Sp. z o.o. [43].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe – antagoniści receptora H1.

Kod ATC: R06A X27.

#### Mechanizm działania:

Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy wykazującym selektywną antagonistyczną aktywność wobec obwodowych receptorów H1. Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H1, ponieważ nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Badania *in vitro* wykazały przeciwalergiczne właściwości desloratadyny. Obejmują one hamowanie uwalniania cytokin indukujących reakcję zapalną, takich jak IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13, z ludzkich komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych, jak również hamowanie ekspresji adhezyjnej cząsteczki selektywnej P na powierzchni komórek śródbłonna. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało jeszcze potwierdzone.

#### Postać farmaceutyczna:

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Ceglastoczerwone, okrągłe, płaskie tabletki o wymiarach 8,1 mm x 3,2 mm, ze ściętymi brzegami, z wytłoczeniem „5”.

#### Wskazania do stosowania:

- łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i pokrzywką.

#### Dawkowanie i sposób podawania:

*Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i więcej):* jedną 5 mg tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu Hitaxa umieścić w jamie ustnej raz na dobę w celu złagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w tym okresowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa) i pokrzywką.

Nie ma wystarczających danych z badań klinicznych dotyczących skuteczności stosowania desloratadyny u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.



Zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, tabletki) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Analiza problemu decyzyjnego.



Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występują krócej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż przez 4 tygodnie) należy leczyć biorąc pod uwagę ocenę historii choroby pacjenta. Leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić w momencie ich ponownego wystąpienia. W przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (objawy występują przez 4 lub więcej dni w tygodniu i przez dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie narażenia na alergen. Dawka może być przyjmowana niezależnie od posiłku.

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na loratadynę.

#### Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: brak danych.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: brak danych.

#### **Interwencja alternatywna (refundowana technologia opcjonalna) produkt leczniczy Claritine® (loratadyna; tabletki)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Claritine® (loratadyna) firmy Schering-Plough Europe [44].

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe – antagoniści receptora H1.

Kod ATC: R06A X13.

#### Mechanizm działania:

Loratadyna jest trójpierścieniowym lekiem przeciwhistaminowym, selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. W zalecanych dawkach loratadyna nie wykazuje ośrodkowego działania sedatywnego czy przeciwocholinergicznego u większości populacji. Loratadyna nie wykazuje znaczącego wpływu na receptory H2. Nie ma wpływu na wychwytywanie norepinefryny i praktycznie nie wywiera wpływu na czynność układu sercowo-naczyniowego i na aktywność układu bodźcotwórczego serca.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka.

Wskazania do stosowania:

- objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Dawkowanie i sposób podawania:

*Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:* 10 mg (1 tabletka) raz na dobę.

*Dzieci w wieku od 2 do 12 lat:* Masa ciała większa niż 30 kg: 10 mg (1 tabletka) raz na dobę. Nie jest wskazane stosowanie tabletek (10 mg) u dzieci, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg. U tych dzieci można stosować Claritine w postaci syropu. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy zastosować mniejszą dawkę początkową, ponieważ klirens loratadyny u tych osób może być zmniejszony. W takich przypadkach, dorosłym i dzieciom o masie ciała większej niż 30 kg należy podawać 10 mg loratadyny (w postaci tabletek lub syropu) co drugi dzień, a dzieciom o masie ciała 30 kg lub mniejszej - 5 mg loratadyny (w postaci syropu) co drugi dzień. Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek. Preparat można przyjmować niezależnie od posiłków.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża.

Działania niepożądane

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Claritine® (loratadyna) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Schering-Plough Europe, Rue de Stalle 73, B-1180 Bruksela, Belgia

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1996/Z, R/1215.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

04.07.1991 r., 29.04.1999 r., 28.06.2004 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki produktu leczniczego: 10.06.2009 r.

**Interwencja alternatywna (refundowana technologia opcjonalna) produkt leczniczy Zyrtec® (cetyryzyna; tabletki)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zyrtec® (cetyryzyna) firmy VEDIM Sp. z o.o. [45].

Grupa farmakoterapeutyczna: Pochodne piperazyny.

Kod ATC: R06A E07.

Mechanizm działania:

Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania wiązania z receptorem *in vitro* nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H1. Oprócz działania antagonistycznego w stosunku do receptorów H1, cetyryzyna wykazuje działanie przeciwalergiczne: u pacjentów z nadwrażliwością (atopia) poddawanych prowokacji alergenem, dawka 10 mg podawana raz lub dwa razy na dobę hamuje napływ do skóry i spojówek komórek późnej fazy reakcji zapalnej (eozynofili). Stosowanie cetyryzyny w zalecanych dawkach poprawia jakość życia pacjentów z przewlekłym i sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane.

Biała, podłużna tabletką powlekana z rowkiem dzielącym i logo Y-Y. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

Wskazania do stosowania:

U dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych:

- łagodzenie objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa,
- łagodzenie objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

Dawkowanie i sposób podawania:

*Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat:* 5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki dwa razy na dobę).

*Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:* 10 mg (1 tabletką) raz na dobę.

*Pacjenci w podeszłym wieku:* Brak danych wskazujących na konieczność zmniejszenia dawki leku u osób w podeszłym wieku, jeśli czynność nerek jest u nich prawidłowa.

*Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek:* Brak danych określających stosunek skuteczności do bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ cetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki, w przypadku braku możliwości zastosowania

alternatywnego leczenia, odstępy pomiędzy poszczególnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od czynności nerek. U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie klirensu kreatyniny, wieku oraz masy ciała pacjenta.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek:* Zaleca się dostosowanie dawkowania.

Tabletki należy połykać popijając szklanką płynu.

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą, hydroksyzynę lub pochodne piperazyny,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/minutę.

#### Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Zyrtec® (cetyryzyna) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

VEDIM Sp. z o.o., ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa, Polska.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/1846.

#### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

15.02.1989 r.

#### **Interwencja alternatywna (refundowana technologia opcjonalna) produkt leczniczy Xyzal® (lewocetyryzyna; tabletki)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xyzal® (lewocetyryzyna) firmy VEDIM Sp. z o.o. [46].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny

Kod ATC: R06A E09.

#### Mechanizm działania:

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H1 u ludzi. Lewocetyryzyna ma dwukrotnie

większe powinowactwo niż cetyryzyna. Po 4 godzinach od jednorazowego podania stwierdzono zablokowanie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%. Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie dawki lewocetyryzyny równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa.

#### Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane z logo Y na jednej stronie.

#### Wskazania do stosowania:

- objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki.

#### Dawkowanie i sposób podawania:

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:* Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletka powlekana).

*Osoby w podeszłym wieku:* U pacjentów w podeszłym wieku z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki.

*Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:* Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletka powlekana).

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie jest możliwe dostosowanie dawki leku w postaci tabletek powlekanych. Zaleca się stosowanie produktów lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:* Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia wydolności nerek. U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie po uwzględnieniu klirensu nerkowego i masy ciała pacjenta. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania leku u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz nerek zaleca się dostosowanie dawki.

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykając w całości i popijając płynem. Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Zaleca się przyjmowanie dawki raz na dobę.

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na lewocetyryzynę, inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

- ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/minutę,
- produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Działania niepożądane

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Xyza<sup>®</sup> (lewocetyryzyna) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

VEDIM Sp. z o.o., ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa, Polska.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11895.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

28.10.2005 r., 21.08.2009 r.

## Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.