



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją leku Hitaxa  
(desloratadyna) we wskazaniu: zapalenie błony  
śluzowej nosa i/lub pokrzywka**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4350-6/2013

Data ukończenia: 31 października 2013



## Wykaz skrótów

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**CER**- ang. Cost-Effectiveness Ratio; Współczynnik kosztów-efektywności

**CI** – (ang. Confidence Interval) przedział ufności

**CUA** – (ang. cost-utility analysis) - analiza kosztów-użyteczności

**CUR**- ang. Cost-Utility Ratio; Współczynnik kosztów-użyteczności

**EMA**- ang. European Medicines Agency; Europejska Agencja ds. Leków

**EPAR**- ang. European Public Assessment Report; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające

**FDA**- ang. Food and Drug Administration; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

**ICER**- ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności

**ICUR**- ang. Incremental Cost-Utility Ratio; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

**ITT**- ang. Intention To Treat; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MD** – (ang. Mean Difference) – średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**NNH**- ang. Number Needed to Harm; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.

**NNT** – (ang. Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**nRCT** – (ang. non-randomized controlled trial) - nierandomizowane badanie kliniczne

**OR** – (ang. odds ratio) - iloraz szans

**PLC** – placebo

**RCT** – (ang. randomized controlled trial) - randomizowane badanie kliniczne

**RK** – Rada Konsultacyjna

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RP** – Rada Przejrzystości

**RR** – (ang. Relative Risk, Risk Ratio) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**SD**- ang. Standard Deviation; Odchylenie standardowe

**QALY**- ang. Quality-Adjusted Life Years; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu

**SF-36** – kwestionariusz oceny jakości życia

**SE**- ang. Standard Error; Błąd standardowy

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Adamed Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Adamed Sp. z o.o., o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Adamed Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	22
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	22
2.5.2. Status rejestracyjny .....	22
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	23
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>23</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	47
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	47
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	55
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	55
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	55
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	55
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	57
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	65
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	65
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	72
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	89
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	102
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	104
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>105</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	105
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	107
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	112
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	113
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	113
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	113
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	116
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	117
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	117
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	117
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>119</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	119

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	121
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	121
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	123
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	131
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	131
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>132</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>132</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>132</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>134</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	134
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	140
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	140
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>141</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>142</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>143</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>147</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>147</b>



*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Adamed Sp. z o.o.

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Adamed Sp. z o.o.

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. Merck Sharp & Dohme- Aeries



---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych (komparatora):*

PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE LEK-AM SP. Z O.O., POLSKA

PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK S.A., POLSKA

BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA

ADAMED CONSUMER HEALTHCARE S.A., POLSKA

AXXON SP. Z O.O., POLSKA

DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA

INPHARM SP Z O.O., POLSKA

ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA

LEK POLSKA SP. Z O.O., POLSKA

FARMACEUTYCZNA SPÓŁDZIELNIA PRACY "GALENA", POLSKA

KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA

VEDIM SP.Z O.O., POLSKA

SANDOZ GMBH, NIEMCY

SANDOZ GMBH, AUSTRIA

SCHERING-PLOUGH LABO N.V., BELGIA

ZENTIVA K.S., CZECHY

US PHARMACIA SP. Z O.O., POLSKA

MSD POLSKA SP.Z O.O., POLSKA

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2013 r. znak MZ-PLR-460-14222-17/JA/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Hitaxa, desloratadyna, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 2,5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981359; Hitaxa, Desloratadyna, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981373 we wskazaniu: zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

1. [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa (desloratadyna, tabletki) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich – analiza ekonomiczna; Kraków, kwiecień 2013
2. [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy z decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Hitaxa w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich – analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Kraków, kwiecień 2013
3. [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa (desloratadyna; tabletki) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką – przegląd systematyczny badań; Kraków, marzec 2013
4. [REDAKTOWANE] Współfinansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Hitaxa (desloratadyna) w łagodzeniu objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich – analiza racjonalizacyjna; Kraków, kwiecień 2013
5. [REDAKTOWANE] Zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa (desloratadyna, tabletki) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką – analiza problemu decyzyjnego; Kraków, kwiecień 2013

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr. 0 poz. 388). Dnia 10.09.2013 r. pismem znak: AOTM-DS.-4350-7(2)/LB/2013 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem ww. rozporządzenia. Dnia. 16.10.2013r. Agencja otrzymała z Ministerstwa Zdrowia pismo znak: MZ-PLR-460-14713-16/MS/13 z uzupełnieniem analiz wnioskodawcy.

Agencja w toku prac analitycznych wystąpiła do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o określenie docelowej populacji, znak pisma: AOTM-DS-4350-7(7)/LB/2013 dostarczonym do NFZ w dniu 23.09.2013 r.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Oceniana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

**Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące technologii alternatywnych**

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Clatra (bilastinum)</b>			
Objawowe leczenie uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki	Stanowisko RP nr 13/2012 z dnia 26 marca 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność kliniczna leku jest podobna do dostępnych terapii, lek jest od nich droższy, zarejestrowany zaledwie trzy lata temu i jego działania niepożądane są mało poznane.</p>	
<b>Xyzal® (dichlorowodorek lewocetyryzyny)</b>			
leczenie sezonowego alergicznego nieżyty nosa, całorocznego alergicznego nieżyty nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki	Stanowisko RK nr 10/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych dichlorowodoru lewocetyryzyny (Xyzal®) w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa, całorocznego alergicznego nieżyty nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla cetyryzyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań, na podstawie porównania pośredniego, wskazują na równoważność efektywności klinicznej i bezpieczeństwa lewocetyryzyny i cetyryzyny. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio oba preparaty. Lewocetyryzyna występuje w obecnie dostępnych, racemicznych preparatach cetyryzyny i jest aktywną postacią leku. Stosowanie czystego enancjomeru nie zmienia więc mechanizmu działania. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy preparatami racemicznymi a</p>	

		<p>lewocetyryzyną.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie preparatem Xyzal® byłoby terapią droższą od obecnie stosowanych cetyryzyny i loratadyny. Różnica ta nie znajduje uzasadnienia w zwiększonej efektywności klinicznej lub lepszym profilu bezpieczeństwa. Wobec tego lewocetyryzyna powinna być dostępna na takich samych zasadach, jak inne leki przeciwhistaminowe II generacji.</p>	
<b>Aerius® (desloratadyna)</b>			
leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki	Stanowisko RK nr 5/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych roztworu doustnego desloratadyny (Aerius®) w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia limitu ceny leku na poziomie limitu dla loratadyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Desloratadyna jest aktywnym metabolitem loratadyny, powszechnie stosowanej w objawowym leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki, o podobnej efektywności klinicznej. Profile bezpieczeństwa desloratadyny i loratadyny są również podobne. Wobec tego oba leki powinny być dostępne na takich samych zasadach.</p>	
<b>Zenaro®(levocetirizini dihydrochloridum)</b>			
Leczenie objawowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK nr 89/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Zenaro” (levocetirizini dihydrochloridum) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu ceny najtańszego leku w tej grupie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada oceniła już pozytywnie efektywność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny, w postaci preparatu Xyzal®, w podobnym wskazaniu i wobec braku nowych, istotnych dowodów naukowych, zasadne jest finansowanie ze środków publicznych preparatu Zenaro®, pod warunkiem obniżenia jego ceny do poziomu ceny najtańszego leku w tej grupie.</p>	

## 2.4. Problem zdrowotny

### Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (również nazywane alergicznym nieżytem nosa, ANN) jest to zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział skierowane

przeciwno uczulającym chorego alergenom przeciwciała immunoglobuliny E (IgE). Głównymi objawami ANN są: wyciek wodnistej wydzieliny, blokada, świąd oraz kichanie. Chociaż ANN 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. ANN nieleczone lub leczone nieskutecznie powoduje utratę fizjologicznych funkcji nosa, takich jak: nawilżanie, ogrzewanie i oczyszczanie powietrza, co z kolei może prowadzić do powikłań (m.in. zapalenia zatok, ucha środkowego, rozwoju polipów nosa). ANN jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy: u około 10-40% chorych na ANN współwystępuje astma oskrzelowa, a u 80% chorych na astmę– ANN. Zależnie od czasu utrzymywania się objawów wyróżnia się postać okresową lub przewlekłą ANN. Tabela poniżej charakteryzuje oba typy.<sup>1</sup>

**Tabela 2. Klasyfikacja ANN w zależności od czasu i nasilenia objawów na podstawie ARIA 2001**

ANN – klasyfikacja zależna od czasu utrzymywania się objawów	
<b>Okresowy</b> < 4 dni w tygodniu lub < 4 tygodnie	<b>Okresowy</b> ≥ 4 dni w tygodniu przez co najmniej 4 kolejne tygodnie

### Epidemiologia

Ocenia się, iż problem ANN dotyczy od 10 do 30% populacji świata (tj. około 500-600 milionów osób), w tym około 25% populacji Europy. Jego częstość wzrasta o 50% na każdą kolejną dekadę, co daje szacowaną chorobowość na poziomie 50% w roku 2020. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, w obrębie aglomeracji miejsko-przemysłowych oraz w niższych grupach wiekowych (dzieci, młodzież). Badanie „Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” wykazało, że średnia częstość objawów ANN wynosiła 22,5% (23,6% u dzieci w wieku 6-7 lat; 24,6% u młodzieży w wieku 13-14 lat i 21% u dorosłych). Częściej chorują mieszkańcy miast niż wsi (30 vs 16%) i pacjenci płci męskiej (24 vs 21,2%). Wyniki te lokują Polskę w grupie krajów o najwyższym stopniu występowania alergii górnych dróg oddechowych.<sup>2</sup>

### Leczenie

Celem leczenia jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym z ANN. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację ANN, skuteczność oraz objawy uboczne stosowanych leków (zwłaszcza w przypadku dzieci), a także preferencje pacjenta (droga podania leku, koszt terapii). Jedynym leczeniem przyczynowym ANN jest immunoterapia swoista.

### Farmakoterapia

Do leków zmniejszających objawy ANN należą:

<sup>1</sup> Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2012, Łódź, 2012

<sup>2</sup> 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.

- glikokortykosteroidy,
- leki przeciwhistaminowe (H1-blokery),
- leki przeciwleukotrienowe,
- kromony,
- leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa,
- bromek ipratropium.

Donosowe glikokortykosteroidy (gks) uważa się za najskuteczniejsze leki w terapii ANN. Działają na wszystkie stadia reakcji IgE-zależnej w ANN. Wpływają na wszystkie jego objawy (także ze strony oczu), zwłaszcza blokadę nosa i węch. Poprawiają jakość życia chorych, zdolność koncentracji oraz zmniejszają zaburzenia snu związane z blokadą nosa. Długoterminowe badania nie wykazały istotnego klinicznie wpływu na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, gęstość mineralną kości oraz wzrost żadnego z gks donosowych (za wyjątkiem beklometazonu). Objawy miejscowe występują u 5-15% chorych (nadmierne wysuszenie błony śluzowej nosa, krwawienie, tworzenie się strupów).

Początek działania donosowych gks występuje po 7-12 godz. od podania, ale pełny efekt terapeutyczny może pojawić się po 14 dniach, o czym należy poinformować pacjenta. Nie wykazano istotnych różnic klinicznych w zakresie skuteczności klinicznej gks donosowych, ale różnice we własnościach farmakokinetycznych nowoczesnych gks (w Polsce są to furoinianflutikazonu oraz mometazonu) mogą mieć wpływ na długoterminowe bezpieczeństwo chorego (zwłaszcza jeśli jest jednocześnie leczony gksdooskrzelowymi). Leczenie powinno trwać co najmniej 2-4 tygodni z następującą oceną skuteczności terapii. Donosowe gks można zalecać jako leki pierwszego rzutu zamiast doustnych leków przeciwhistaminowych (H1-blokerów) niezależnie od postaci ANN u dorosłych i dzieci. Niemniej, jeśli takie są preferencje pacjenta, lekiem pierwszego wyboru mogą być doustne leki przeciwhistaminowe (H1-blokery).

W razie wyjątkowo nasilonych objawów i braku reakcji na inne leki stosowane w ANN dopuszcza się zastosowanie gks doustnych (wyłącznie u dorosłych). Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści oraz obecność przeciwwskazań do steroidoterapii doustnej. Stosuje się prednizolon w dawce 25 mg dziennie (lub inny gks w dawce równoważnej) przez 5-7 dni. Nie zaleca się gks podawanych domięśniowo, szczególnie o przedłużonym działaniu.

### **Leki przeciwhistaminowe (H1-blokery)**

Leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H typu 1 (H1-blokery) są najskuteczniejsze u chorych z dominującymi objawami histaminozależnymi (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 I generacji są nieselektywne – poza receptorem H1 blokują także receptory cholinergiczne, serotonergiczne, adrenergiczne i dopaminergiczne, co jest przyczyną działań ubocznych, np. trudności w oddawaniu moczu czy zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego. Przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powodując senność, zaburzenia koncentracji, oszołomienie, a niekiedy pobudzenie.

Obecnie nie zaleca się stosowania H1-blokerów I generacji ze względu na niekorzystny stosunek skuteczności do objawów ubocznych – ich miejsce zajęły H1-blokery II generacji (zwłaszcza niepowodujące sedacji i niemetabolizowane przez cytochrom P450, dzięki czemu nie wchodzi w interakcje lekowe, m.in. z

makrolidami czy azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi). W Polsce z leków II generacji dostępna jest cetyryzyna i loratadyna (niekiedy mogą powodować senność), a także nowsze preparaty – feksofenadyna, desloratadyna, lewocetyryzyna (u większości chorych nie wywołują senności i mają mniej działań ubocznych). Do leków ostatnio wprowadzonych na polski rynek należą rupatadyna i bilastyna.

Każdego pacjenta stosującego H1-blokery należy uprzedzić o możliwości wystąpienia działań ubocznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego wpływających na prowadzenie pojazdów mechanicznych, uczenie się i pracę. W leczeniu ANN preferuje się H1-blokery doustne nad donosowymi zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, niezależnie od postaci ANN – ale ostateczny wybór zależy od preferencji chorego. Zaletą donosowych H1-blokerów jest szybki początek działania (<15-30 min) oraz działanie przeciwzapalne, prowadzące do zmniejszenia obrzęku błony śluzowej nosa (m.in. azelastyna), wadą – krótki czas działania (nie powinny być też stosowane w ANN przewlekłym). Uwagi dotyczące H1-blokerów:

- najlepiej działają profilaktycznie – kilka godzin przed ekspozycją na alergen,
- podawanie doraźne jest mniej skuteczne niż systematyczne,
- dobór leku u chorego powinien być zindywidualizowany (należy uwzględnić np. prowadzenie samochodu, pracę wymagającą najwyższej koncentracji w celu uniknięcia wypadku, ciążę, karmienie, wiek).

### **Kromoglikan sodowy**

Kromony w terapii ANN zaleca się w ostatniej kolejności po donosowych gks oraz H1-blokerach (zarówno donosowych, jak i doustnych), ponieważ są od nich mniej skuteczne. W praktyce kromony stosuje się w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych innych leków stosowanych w terapii ANN. Ich zaletą jest dobry profil bezpieczeństwa. Konieczność częstej aplikacji do nosa (4 razy dziennie) zmniejsza prawdopodobieństwo stosowania się pacjenta do zaleceń. W Polsce dostępny jest kromoglikan sodowy pod postacią aerozolu do nosa oraz kropli do oczu (1 dawka 4-6 razy dziennie; przykłady preparatów: Allergocrom, Cromohexal, Cusicrom, Polcrom – postać do oczu).

### **Leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa**

Nie wykazują one działania przeciwzapalnego, zalecane są wyłącznie do stosowania doraźnego w razie silnej blokady nosa. Preparaty donosowe z tej grupy wydają się skuteczniejsze od doustnych, działają szybko (<10 min), ale mogą wywoływać tachyfilaksję i wtórny nieżyt polekowy w wyniku degeneracyjnego wpływu na komórki nabłonka nosa. Maksymalny czas leczenia wynosi 3-5 dni ciągłej terapii. Preparaty doustne są przeciwwskazane u małych dzieci, kobiet w ciąży oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym, chorobami serca, nadczynnością tarczycy, rozrostem gruczołu krokowego, jaskrą, chorobami psychicznymi, jak również leczonych  $\beta$ -blokerami i inhibitorami monoaminooksydazy. Działanie preparatów skojarzonych z lekami przeciwhistaminowymi po kilku dniach stosowania jest takie samo jak zastosowanie leku przeciwhistaminowego w monoterapii.

### **Bromek ipratropium**

Wyniki badań i zalecenia ekspertów mówią o możliwości zastosowania tego leku w celu opanowania wodnistego wycieku z nosa w przebiegu ANN. W Polsce dostępny tylko w postaci preparatu złożonego z ksylometazoliną (>18 r.ż. – Otrivin Duo, 3 x 1 kropla).

## Zasady terapii ANN

Skuteczność terapii zależy od odpowiedniego doboru leków, prawidłowego i długotrwałego ich stosowania w odpowiednich dawkach, jak również odpowiednio wczesnego rozpoczęcia terapii tj. przed okresem narażenia na alergen sezonowe.

## Inne formy terapii

### Immunoterapia swoista

Celem swoistej immunoterapii (*specificimmunotherapy*, SIT) jest wywołanie u pacjenta tolerancji immunologicznej prowadzącej do złagodzenia objawów klinicznych zmniejszenia zapotrzebowania na leki oraz zapobiegającej rozwojowi nowych uczuleń i astmy oskrzelowej.

Skuteczność SIT potwierdzono w przypadku alergenów pyłków traw, drzew i chwastów, roztoczy kurzu domowego, zarodników grzybów pleśniowych (*Alternariai Cladosporium*), kota i karalucha (rzadko wykonywana w praktyce klinicznej). W Polsce stosuje się zwykle ITS 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. Wskazania do SIT:

- ANN, alergiczne zapalenie spojówek lub astma u pacjentów, u których potwierdzono IgE-zależną etiologię schorzenia
- reakcja anafilaktyczna w przebiegu po ukąszeniu przez owady błonkoskrzydłe.
- Przeciwwskazania do SIT:
  - brak współpracy ze strony chorego lub zaburzenia psychiczne uniemożliwiające współpracę,
  - źle kontrolowana astma,
  - ostre zakażenie lub zaostrzenie zakażeń przewlekłych,
  - nowotwory,
  - choroby autoimmunologiczne i niedobory odporności,
  - poważne schorzenia sercowo-naczyniowe,
  - konieczność przewlekłego stosowania  $\beta$ -blokerów,
  - ciąża (przeciwwskazanie do rozpoczęcia SIT, ale nie do jej kontynuacji dawkami podtrzymującymi).

W leczeniu i diagnostyce można wyróżnić odrębną grupę jako stanowią dzieci. Ogólne założenia diagnostyki i leczenia ANN u dzieci są takie same jak u osób dorosłych. Różnice wynikają z odmienności anatomicznych i czynnościowych układu oddechowego dziecka, jak również trwającego procesu rozwoju układu oddechowego. Podstawą rozpoznania jest badanie i wywiad zebrany najczęściej od rodziców dziecka. W przypadku niemowląt objawy niedrożności nosa są nieco odmienne i obejmują:

- sapkę,
- stridor nosowy,
- katar,
- chrapanie,
- trudności w karmieniu,
- zachłystywanie się pokarmem,



- duszność wdechową.

ANN u ok. 1% dzieci może mieć związek z alergią pokarmową. Nie ma ograniczeń wiekowych dotyczących wykonywania punktowych testów skórnych, jednak w grupie najmłodszych dzieci zmniejszona reaktywność skóry może utrudniać interpretację wyników. W wątpliwych przypadkach można powtórzyć badanie po 12 miesiącach. Ważnym elementem terapii dzieci jest dobry kontakt z rodzicami i wyjaśnienie im oraz dziecku zasad terapii ANN. Liczba leków jest mniejsza ze względu na ograniczenia wiekowe we wskazaniach rejestracyjnych. Swoistą immunoterapię rozpoczyna się po ukończeniu przez dziecko 5 r.ż. Zostały one przedstawione w tabelach poniżej.<sup>3</sup>

**Tabela 3. Dostępne w Polsce przykłady leków przeciwhistaminowych stosowanych w leczeniu ANN i alergicznego zapalenia spojówek**

Nazwa międzynarodowa	Sposób podania, generacja	Wiek dopuszczenia do stosowania	Przykłady dostępnych w Polsce preparatów
<b>II generacja</b>			
azelastyna	donosowo (aerozol), do worka spojówkowego (krople)	objawowe leczenie ANN u dorosłych i dzieci po 6. r.ż. leczenie alergicznego sezonowego zapalenia spojówek po 4. r.ż., całorocznego – po 12. r.ż.	Allergodil
bilastyna	ogólnie	po 12. r.ż.	Bilaxten, Clatra
cetyryzyna	ogólnie	po 12. r.ż.	Alermed, Alerton, Alerzina, Allertec, Amertil, CetAlergin, Cetigran, Letizen, Virlix, Zyrtec; preparaty złożone: Cirrus, Zyrtec-D
desloratadyna	ogólnie	po 12. r.ż.	Aerius, Azomyr
emedastyna	krople do oczu	po 3. r.ż.	Emadine
epinastyna	krople do oczu	po 12. r.ż.	Relestat
lewocetyryzyna	ogólnie	po 2. r.ż.	Cezera, Lirra, Xyzal, Zenaro, Zyx
feksofenadyna	ogólnie	po 12. r.ż.	Fexofast, FexoGen, Telfast, Telfexo
loratadyna	ogólnie	po 2. r.ż.	Aleric, Claritine, Flonidan, Loratadyna, Loratan, Loratine; preparaty złożone: Claritine Active
rupatadyna	ogólnie	po 12. r.ż.	Rupafin
<b>I generacja*</b>			
ketotifen	krople do oczu	po 6. m.ż.	Zaditen
dimetynden	donosowo (aerozol)	po 6. m.ż.	preparat złożony: OtrivinAllergy

\* Preparaty stosowane ogólnie nie są obecnie zalecane w leczeniu ANN i dlatego zostały pominięte

<sup>3</sup> Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2012, Łódź, 2012

**Tabela 4. Dostępne w Polsce leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa stosowane w ANN**

Nazwa chemiczna	Wiek dopuszczenia do stosowania	Przykłady preparatów do stosowania miejscowego	Przykłady preparatów do stosowania ogólnego w ANN
efedryna	po 3. r.ż. preparaty doustne	Efrinol (krople do nosa)	--
fenylefryna	po 6. r.ż.	Otrivin Allergy (krople do nosa)	--
nafazolina	po 2. r.ż. (do 6 r.ż. stosować ostrożnie)	Oftophenazol (krople do oczu) Rhinophenazol, Sulfarinol (krople do nosa)	--
ksylometazolina	po 3. m.ż.	SudafedXylospray, Otrivin, Xylogel, Xylometazolin WZF, Xylorin, Otrivin Duo z bromkiem ipratropium)	--
oksymetazolina	po 1. m.ż.	Afrin, Nasivin, Nasivinssoft, Nosox, Oxalin, Resoxym	--
tetryzolina	po 2. m.ż.	Krople do oczu: Spersallerg, Berberil, Starazolin, Visine Classic	--
pseudoefedryna	po 12. r.ż.	--	Sudafed; preparaty złożone: np. Disophrol retard, Claritine Active, Cirrus

## Pokrzywka

### Definicja

Pokrzywka jest niejednorodną jednostką chorobową, w której charakterystycznym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy. Powstaje on w wyniku obrzęku w obrębie skóry właściwej, może mieć zabarwienie czerwone, różowe lub porcelanowo białe oraz charakteryzuje się szybkim powstawaniem i ustępowaniem w ciągu 24 godzin. Bąble pokrzywkowe ustępują bez pozostawienia śladu. Typowe wykwity są swędzące, dobrze odgraniczone od otoczenia i bledną przy ucisku. W pokrzywce obrzęk dotyczy skóry właściwej.<sup>4</sup>

### Epidemiologia

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). 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

<sup>4</sup> Czarnecka-Operacz M. Aktualne zasady postępowania diagnostycznego w pokrzywce. Przegl Dermatol 2011; 98: 19-22

wieku 6-7 lat, 5% - dzieci w wieku 13-14 lat, a 8% przypadków stanowili dorośli. Występowanie obrzęku naczyńioruchowego z pokrzywką potwierdzono u 1% osób dorosłych

**Tabela 5. Klasyfikacja pokrzywki**

Typ	Podtyp	Definicja/czynnik wywołujący	Rutynowe testy diagnostyczne	Dodatkowe badania diagnostyczne
samoistna pokrzywka przewlekła	pokrzywka ostra	bąble samoistne, <6 tygodni	żadne	żadne
	bąble samoistne, >6 tygodni	pełna morfologia krwi i OB lub CRPc unikanie podejrzewanych leków (np. NSLPZ)	1) wykrywanie zakażeń (np. H. pylori)	
pokrzywka fizykalna	pokrzywka z zimna	zimne powietrze, woda, wiatr	próba prowokacyjna z zimnem i test progowy (z kostkami lodu, zimną wodą, zimnym wiatrem)	pełna morfologia krwi, OB lub CRPc obecność krioglobulin wyklucza inne choroby, zwłaszcza infekcyjne
	opóźniona pokrzywka z ucisku	ucisk wertykalny (bąble pojawiają się po 3–8 h)	test uciskowy (0,2–1,5 kg/cm <sup>2</sup> przez 10 i 20 min)	żadne
	pokrzywka ciepłna	zlokalizowane ciepło, kontakt miejscowy	próba prowokacyjna z ciepłem i test progowy (z ciepłą wodą)	żadne
	pokrzywka słoneczna	UV lub światło widzialne	UV i światło widzialne o różnej długości fali	wykluczyć inne dermatozy wywołane światłem
	pokrzywka ze wzmożonym dermografizmem	siły tarcia mechanicznego (bąble pojawiają się po 1–5 min)	wywołanie dermografizmu	pełna morfologia krwi, OB lub CRP
	pokrzywka wywołana w bracjami/obrzęk naczyńioruchowy	wibracje, np. młot pneumatyczny		
inne zaburzenia pokrzywkowe	pokrzywka wywołana wodą	woda	mokre okłady o temperaturze ciała przykładane na 20 min	żadne
	pokrzywka cholinergiczna	wywoływana przez wzrost temperatury ciała	próba prowokacyjna z wysiłkiem fizycznym i gorącą kąpielą	żadne
	pokrzywka kontaktowa	kontakt z substancjami pokrzywkogennymi	testy punktowe lub płatkowe odczytywane po 20 min	żadne
	anafilaksja/pokrzywka wywołana wysiłkiem fizycznym	wysilek fizyczny	w zależności od wywiadu próba wysiłkowa po spożyciu określonego pokarmu lub bez wcześniejszego spożycia pokarmu	żadne

## Leczenie

Leczenie pokrzywki obejmuje:

- 1) wyeliminowanie, na ile to możliwe, czynników wywołujących objawy i leczenie chorób współistniejących
- 2) farmakologiczne leczenie objawowe (możliwe u większości chorych) z zastosowaniem:
  - a) leków przeciwhistaminowych nowej generacji (podstawa leczenia)
  - b) leków alternatywnych, takich jak glikokortykosteroidy czy cyklosporyna, u chorych z ciężkimi postaciami pokrzywki niereagującymi na leki przeciwhistaminowe.

## Eliminacja bodźca wywołującego

Jeśli bodziec wywołujący pokrzywkę został ustalony (często jednak pozostaje nieznan), należy dążyć do jego wyeliminowania. Jeśli po wyeliminowaniu bądź unikaniu podejrzanego czynnika nastąpi remisja choroby, dodatkowym dowodem jego udziału w wywoływaniu objawów jest ich nawrót po ponownej ekspozycji (pokrzywka może też ustąpić samoistnie).

Jeśli o wywoływanie objawów podejrzewa się leki, należy je całkowicie odstawić lub – jeśli to konieczne – zastąpić lekami z innej grupy. Leki wywołujące reakcje pseudoalergiczne (np. kwas acetylosalicylowy) mogą nie tylko wywoływać, ale również pogarszać przebieg istniejącej pokrzywki przewlekłej; w tym drugim przypadku ich eliminacja jedynie zmniejszy objawy chorobowe.

Unikanie bodźców fizycznych w leczeniu pokrzywki fizycznej jest zalecane, choć nie zawsze łatwe do zrealizowania. Chorzy powinni wiedzieć na przykład, że:

- 1) w pokrzywce przebiegającej z dermografizmem i w opóźnionej pokrzywce z ucisku – wysiewom pokrzywki można zapobiegać prostymi sposobami, takimi jak poszerzenie uchwytów ciężkich toreb (siła ucisku rozkłada się na większej powierzchni), a w przypadku pokrzywki dermograficznej – zmniejszanie tarcia
- 2) w pokrzywce z zimna – niska temperatura w połączeniu z wiatrem powoduje większe oziębienie skóry
- 3) w pokrzywce słonecznej ważne jest dokładne określenie zakresu długości fali światła wywołującego objawy, aby prawidłowo dobrać kremy przeciwsłoneczne lub zastosować żarówki z filtrem UVA.

U wielu chorych, z powodu małego progowego (wywołującego pokrzywkę) nasilenia bodźca, całkowite wyeliminowanie objawów jest jednak prawie niemożliwe.

Eradykacja czynników zakaźnych i leczenie procesów zapalnych. W przeciwieństwie do pokrzywki fizycznej, w pokrzywce przewlekłej często występują równocześnie liczne czynniki zakaźne lub zapalne, co w niektórych przypadkach ma duże znaczenie i wymaga swoistego leczenia. Do czynników infekcyjnych zalicza się zakażenia przewodu pokarmowego, takie jak H. pylori lub bakteryjne zakażenia nosogardzieli, oraz infestacje pasożytnicze (rzadka przyczyna pokrzywki w krajach uprzemysłowionych). Przewlekłe procesy zapalne, które mogą się przyczyniać do występowania pokrzywki, to przede wszystkim zapalenie błony śluzowej żołądka, refluksowe zapalenie przełyku, zapalenie dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego. Dotychczasowe doświadczenie w leczeniu przewlekłej pokrzywki przez usunięcie autoprzeciwciał przeciwko receptorowi FcεpsilonRI jest niewielkie. Plazmafereza daje przejściową poprawę u niektórych chorych z ciężkim przebiegiem choroby. Wykazano też dobry efekt terapii immunologicznej za pomocą cyklosporyny lub dożylnych wlewów immunoglobulin w dużych dawkach. Ze względu na duże koszty takie metody

leczenia powinno się zarezerwować dla pokrzywki przewlekłej z obecnością autoprzeciwciał odpornej na inne metody leczenia.

W pokrzywce rzadko się stwierdza alergię pokarmową IgE-zależną, ale jeśli zostanie potwierdzona, to należy w miarę możliwości wyeliminować alergeny pokarmowe, na które chory jest uczulony. U niektórych chorych z przewlekłą pokrzywką występuje reakcja pseudoalergiczna na naturalnie występujące składniki pokarmowe, a czasami na dodatki do żywności. U takich pacjentów powinno się zastosować przez 3–6 miesięcy dietę ubogą w naturalne i sztuczne pseudoalergeny pokarmowe; w tym okresie w około połowie przypadków następuje samoistna regresja. Całkowite wyeliminowanie alergenów odpowiedzialnych za reakcję nadwrażliwości typu I powoduje ustąpienie objawów pokrzywki w ciągu 24–48 godzin, natomiast w alergii rzekomej dietę trzeba często stosować przez 2–3 tygodni, zanim wystąpi korzystny efekt.

### **Terapia ukierunkowana na mastocyty** (hamowanie uwalniania mediatorów z mastocytów)

Najczęściej stosowanymi lekami hamującymi uwalnianie mediatorów z mastocytów są glikokortykosteroidy. Należy ich unikać w długotrwałym leczeniu pokrzywki przewlekłej, ponieważ dawki konieczne do zniesienia objawów choroby są zwykle duże i powodują poważne skutki uboczne. W pokrzywce ostrej krótkotrwała korytkoterapia może jednakże skrócić czas trwania choroby.

Bezpośredni umiarkowany wpływ na uwalnianie mediatorów z mastocytów ma także cyklosporyna A, ale ze względu na poważne działania uboczne nie poleca się stosowania tego leku w leczeniu standardowym.

PUVA powoduje zmniejszenie liczby mastocytów w górnych warstwach skóry właściwej. Przynosi dobre efekty w leczeniu mastocytozy i jest pomocna u chorych niereagujących na inne metody leczenia. W leczeniu pokrzywki przewlekłej oprócz leków przeciwhistaminowych można dodatkowo zastosować UVA i UVB przez 1–3 miesiące.

### **Terapia ukierunkowana na tkankę docelową** (blokowanie pobudzenia receptorów H1)

Niemal wszystkie objawy pokrzywki zależą głównie od pobudzenia receptorów histaminowych H1 zlokalizowanych we włóknach nerwowych i w śródbłonku, stąd też antagoniści receptora H1 (H1-blokery), zwłaszcza drugiej generacji, są lekami pierwszego wyboru w objawowym leczeniu pokrzywki.

Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji (takie jak: azelastyna, cetyryzyna, desloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, mizolastyna) są pozbawione działania sedatywnego lub wykazują tylko niewielkie działanie sedatywne, dzięki czemu jakość życia chorych na pokrzywkę przyjmujących H1-blokery znacznie się poprawiła. Ponadto leki te wykazują również właściwości przeciwzapalne (np. hamowanie uwalniania cytokin z bazofilów i mastocytów), co może dodatkowo poprawić kontrolę objawów pokrzywki.

Leki przeciwhistaminowe w dużych dawkach pozwalają na kontrolę objawów chorobowych u większości chorych z pokrzywką, jednak u pozostałych konieczne są inne metody leczenia. Zaleca się okresową ocenę konieczności kontynuacji lub zastosowania innego leczenia farmakologicznego co 3–6 miesiące, ponieważ

stopień ciężkości pokrzywki ulega zmianom, a ponadto w każdej chwili może nastąpić samoistna regresja zmian chorobowych.<sup>5</sup>

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

**Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych**

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Hitaxa, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 2,5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981359; Hitaxa, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981373
Substancja czynna	desloratadyna
Droga podania	Doustna, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Mechanizm działania	Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy wskazującym selektywną antagonistyczną aktywność wobec obwodowych receptorów H1. Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H1, ponieważ nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Desloratadyna jest głównym, czynnym metabolitem loratadyny. Umiarkowanie wiąże się z białkami osocza (83% - 87%). Brak dowodów na lincicznie istotną kumulację substancji czynnej – desloratadyny podawanej raz na dobę.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

**Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012.06.06
Wnioskowane wskazanie	Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i więcej: jedna 5 mg tabletki jeden raz dziennie Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i więcej: dwie 2,5 mg tabletki raz na dobę Dzieci w wieku 6 do 11 lat: jedną 2,5 mg tabletki raz na dobę
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na loratadynę. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Hitaxa w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Produkt Hitaxa należy stosować ostrożnie w przypadku ciężkiej niewydolności nerek
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

<sup>5</sup> T. Zuberbier, Rozpoznanie i leczenie pokrzywki. Wytyczne European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) i European Dermatology Forum, Allergy, 2006; 61: 316–331

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

**Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

<b>Cena zbytu netto</b>	Hitaxa, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 2,5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981359 – [redacted] Hitaxa, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981373- [redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	[redacted]
<b>Grupa limitowa</b>	207.1
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

#### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka**

Kraj / region	Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
USA	Allergic Rhinitis Guideline Team (ARGT)  2002	Postępowanie w sezonowym alergicznym nieżycie nosa	<p>Terapia farmakologiczna.</p> <p>Kilka klas leków stanowi główną drogę leczenia alergicznego nieżyty nosa, w pierwszej kolejności donosowe kortykosteroidy i doustne leki antyhistaminowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Donosowe kortykosteroidy</b> - liczne badania wykazały, że są one najbardziej efektywne w przypadku swędzenia, kichania czy płynnego wycieku z nosa związanych z alergicznym nieżytem nosa. Ich efekt nie jest natychmiastowy (dopiero po 2-3 dniach) jednak utrzymuje się przez 2-3 tygodnie. Regularne stosowanie jest niezbędne dla uzyskania najlepszego efektu. Donosowe kortykosteroidy nie leczą objawów ocznych.</li> <li>• Są one dobrze tolerowane i mają relatywnie dobry profil bezpieczeństwa. Nowe postaci leków pozwalające na przyjmowanie jednej dawki dziennie zmniejszają absorpcję systemową i są tolerowane przez pacjentów pediatrycznych. Częstość występowania objawów ubocznych to 10-15%; najczęściej są to: kichanie, swędzenie, pieczenie lub podrażnienie o łagodnym stopniu nasilenia, nie ograniczające ich donosowego podawania. Preferowane są płynne postaci ze względu na mniejsze podrażnienie błony śluzowej nosa.</li> <li>• <b>Doustne leki antyhistaminowe</b> - efektywne w redukcji objawów takich jak swędzenie, kichanie, wyciek z nosa, powinny być stosowane u większości pacjentów jako leczenie I-liniowe. Redukują one objawy alergicznego zapalenia spojówek, które jest często związane z alergicznym nieżytem nosa. Są mniej skuteczne niż donosowe kortykosteroidy, jednak bardziej skuteczne w hamowaniu odpowiedzi na alergeny. Wszystkie leki antyhistaminowe są tak samo efektywne, jednakże leki I generacji wpływają na funkcje poznawcze. Dlatego rekomenduje się, aby terapię rozpocząć generyczną loratadyną (lekiem OTC II generacji). Niektórzy pacjenci mogą lepiej czuć się po cetyryzynie, jednakże jej działanie sedatywne jest silniejsze niż loratadyny i jest dostępna na receptę. Dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać OTC loratadyny, generyków, innych OTC – tańszym i skutecznym rozwiązaniem jest chlorfeniramina (lek I generacji, o najłagodniejszym z tej grupy działaniu sedującym).</li> <li>• <b>Leki przeciwobrzękowe/leki obkurczające naczynia</b> - podawane doustnie mogą być stosowane do momentu złagodzenia objawów. Nie powodują zaburzeń w ciśnieniu tętniczym u osób ze stabilnym nadciśnieniem. Powinny być stosowane z rozwagą u osób z niestabilnym nadciśnieniem, niedokrwinną chorobą serca, jaskrą, przerostem prostaty lub cukrzycą. Powszechnym efektem ubocznym ich stosowania u mężczyzn jest retencja moczu. Są niewskazane u pacjentów przyjmujących leki z grupy MAO, z nadciśnieniem nie poddającym się kontroli lub ciężką chorobą wieńcową. Pacjenci w starszym wieku mogą być bardziej wrażliwi na ich działanie uboczne. Środki te nie mają znaczenia w leczeniu podtrzymującym alergicznego nieżyty nosa. Mogą być stosowane przez krótki okres (3-5 dni) przez poważnie obciążonych</li> </ul>
Analiza weryfikacyjna	Agencji Oceny Technologii Medycznych		24/108



			<p>pacjentów dla polepszenia początkowej dystrybucji leki wraz z donosowymi kortykosteroidami.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leki antyhistaminowe + leki przeciwobrzękowe/leki obkurczające naczynia</b> – dla pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii lekami antyhistaminowymi lub przeciwobrzękowymi w monoterapii. Dopuszczone dla osób powyżej 12 r.ż., jakkolwiek pseudoefedryna może być podawana w monoterapii dzieciom w wieku 2 lat.</li> <li>• <b>Antagoniści receptora leukotrienowego (LTRA)</b> – kilka badań wykazało skuteczność substancji montelukast w redukcji swędzenia, kichania, wycieku z nosa i obrzęku błony śluzowej. Jego skuteczność była porównywalna do doustnych leków antyhistaminowych, ale kilka badań wykazało, że wziewne kortykosteroidy w większym stopniu przyczyniały się do poprawy objawów niż LTRA. Terapia złożona z LTRA i leków antyhistaminowych w większym stopniu łagodziła objawy wewnątrz jamy nosowej niż monoterapia, jakkolwiek była mniej skuteczna niż steroidy inhalowane donosowo w monoterapii. LTRA pełnią rolę jako leczenie I-liniowe u osób z współistniejącą przewlekłą astmą dla kontroli obu chorób w redukcji kosztów leczenia.</li> <li>• <b>Kromolin przyjmowany donosowo</b> – mniej efektywny niż donosowe kortykosteroidy, jednakże będący alternatywą leczenia dla pacjentów nie mogących przyjmować kortykosteroidów. Bardziej efektywny jest przyjmowany regularnie na początku symptomów alergii. Dawkowanie 4x/dzień jest problematyczne. Minimalne efekty uboczne (podrażnienie nosa, swędzenie i nieprzyjemny smak).</li> <li>• <b>Leki antycholinergiczne</b> (bromek imipratropium w sprayu – Atrovent) – są efektywne dla pacjentów z ostrymi objawami naczynioruchowymi lub w zanikowym zapaleniu błony śluzowej nosa. Zmniejszają produkcję śluzu oraz minimalizują wyciek z nosa. Wraz z doustnymi lekami antyhistaminowymi uważane za efektywne w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. Efekt terapeutyczny leków antyhistaminowych I-generacji zależy od ich antycholinergicznymi właściwościami, dlatego też leki o słabszym działaniu sedującym nie osiągają takich korzyści leczniczych.</li> <li>• <b>Donosowe leki antyhistaminowe</b> – efektywne w leczeniu objawów związanych z sezonowych lub trwałym nieżytem nosa i w niealergicznym naczynioruchowym nieżycie nosa (ale bez znaczących korzyści nad konwencjonalnym leczeniem). Podane donosowo wykazują efekt uboczny w postaci pieczenia i zmienionego smaku (gorzki/metaliczny).</li> <li>• <b>Donosowy roztwór solanki w sprayu</b> – teoretycznie nawilża jamę nosową i początkuje oczyszczanie błony śluzowej. Roztwory solanki zawierają magnez, który redukuje zapalenie błony śluzowej nosa. Jedno badanie wykazało, że hipertoniczny roztwór solanki poprawia objawy w alergicznym nieżycie nosa, ale nie jest tak skuteczny jak donosowe kortykosteroidy. Może być leczeniem wspomagającym w lekkim do średniego stopnia alergicznym nieżycie nosa.</li> <li>• <b>Immunoterapia</b> – powtarzalne podawanie alergenów pacjentom z reakcjami IgE-zależnymi celem zmniejszenia wrażliwości. Pomaga to zapobiegać rozwojowi poliwrażliwości u dzieci i stanowi profilaktykę rozwoju astmy.</li> <li>• <b>Omalizumab (Xolair)</b> – przeciwciało monoklonalne selektywnie zaślepiające krążące</li> </ul>
--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>immunoglobuliny IgE i ograniczające ich dostępność. Badania na pacjentach z alergicznym nieżytem nosa wykazały zmniejszenie uwalniania mediatorów zapalnych. Nie są znane efekty długoterminowe. Lek nie rekomendowany na razie w praktyce klinicznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Terapie chirurgiczne</b> – dla osób z przetrwałym obrzękiem błony śluzowej nosa po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (włączając w to immunoterapię) celem zmniejszenia małżowin dolnych nosa.</li> </ul>											
USA	<p>The American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology (AAAAI) i the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)</p> <p>2008</p>	<p>Diagnostyka i postępowanie w nieżycie nosa (w tym w alergicznym nieżycie nosa)</p>	<p>Wybór odpowiedniej farmakoterapii jest uzależniony od wielu czynników (w tym od typu nieżyty tj. alergiczny, niealergiczny, mieszany, epizodyczny). Rekomendowane opcje terapeutyczne dla alergicznego nieżyty nosa: sezonowego i długotrwałego przedstawiono poniżej</p>											
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Leki doustne w monoterapii</th> <th>Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Antyhistaminowe (antagoniści receptora H1)</td> <td> <p>Ciągłe podanie tych leków jest bardziej efektywne w sezonowym niż długotrwałym nieżycie nosa, jakkolwiek akceptowane jest użycie na żądanie w epizodycznym alergicznym nieżycie nosa, ze względu na ich szybkie działanie.</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>Mniej efektywne w przekrwieniu błony śluzowej nosa niż w innych przypadkach.</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>W przypadku ostrego alergicznego nieżyty nosa lepsze są inne opcje terapeutyczne.</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>Mniej skuteczne w przypadku alergicznego nieżyty nosa niż donosowe kortykosteroidy, ale z podobną skutecznością co donosowe kortykosteroidy w przypadku objawów ocznych.</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>Leki antyhistaminowe II generacji są bardziej preferowane niż I generacji ze względu na ich działanie sedacyjne, wydajność i efekt antycholinergiczny. Wśród leków antyhistaminowych II generacji zaleca się feksofenadynę, loratadynę, desloratadynę w dawkach rekomendowanych.</p> </td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kortykosteroidy</td> <td> <p>Generalnie nieefektywne w przypadku niealergicznego nieżyty nosa, niepolecane dla typów mieszanych nieżyty.</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>Krótki okres podawania (5-7 dni) może być terapią skuteczną dla bardzo nasilonych objawów nieżyty.</p> <p>Nie rekomenduje się parenteralnego jednorazowego podania lub podania na żądanie ze względu na efekty uboczne.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Leki doustne w monoterapii	Uwagi	Antyhistaminowe (antagoniści receptora H1)	<p>Ciągłe podanie tych leków jest bardziej efektywne w sezonowym niż długotrwałym nieżycie nosa, jakkolwiek akceptowane jest użycie na żądanie w epizodycznym alergicznym nieżycie nosa, ze względu na ich szybkie działanie.</p>	<p>Mniej efektywne w przekrwieniu błony śluzowej nosa niż w innych przypadkach.</p>	<p>W przypadku ostrego alergicznego nieżyty nosa lepsze są inne opcje terapeutyczne.</p>	<p>Mniej skuteczne w przypadku alergicznego nieżyty nosa niż donosowe kortykosteroidy, ale z podobną skutecznością co donosowe kortykosteroidy w przypadku objawów ocznych.</p>	<p>Leki antyhistaminowe II generacji są bardziej preferowane niż I generacji ze względu na ich działanie sedacyjne, wydajność i efekt antycholinergiczny. Wśród leków antyhistaminowych II generacji zaleca się feksofenadynę, loratadynę, desloratadynę w dawkach rekomendowanych.</p>	Kortykosteroidy	<p>Generalnie nieefektywne w przypadku niealergicznego nieżyty nosa, niepolecane dla typów mieszanych nieżyty.</p>	<p>Krótki okres podawania (5-7 dni) może być terapią skuteczną dla bardzo nasilonych objawów nieżyty.</p> <p>Nie rekomenduje się parenteralnego jednorazowego podania lub podania na żądanie ze względu na efekty uboczne.</p>
			Leki doustne w monoterapii	Uwagi										
			Antyhistaminowe (antagoniści receptora H1)	<p>Ciągłe podanie tych leków jest bardziej efektywne w sezonowym niż długotrwałym nieżycie nosa, jakkolwiek akceptowane jest użycie na żądanie w epizodycznym alergicznym nieżycie nosa, ze względu na ich szybkie działanie.</p>										
				<p>Mniej efektywne w przekrwieniu błony śluzowej nosa niż w innych przypadkach.</p>										
				<p>W przypadku ostrego alergicznego nieżyty nosa lepsze są inne opcje terapeutyczne.</p>										
				<p>Mniej skuteczne w przypadku alergicznego nieżyty nosa niż donosowe kortykosteroidy, ale z podobną skutecznością co donosowe kortykosteroidy w przypadku objawów ocznych.</p>										
<p>Leki antyhistaminowe II generacji są bardziej preferowane niż I generacji ze względu na ich działanie sedacyjne, wydajność i efekt antycholinergiczny. Wśród leków antyhistaminowych II generacji zaleca się feksofenadynę, loratadynę, desloratadynę w dawkach rekomendowanych.</p>														
Kortykosteroidy	<p>Generalnie nieefektywne w przypadku niealergicznego nieżyty nosa, niepolecane dla typów mieszanych nieżyty.</p>													
	<p>Krótki okres podawania (5-7 dni) może być terapią skuteczną dla bardzo nasilonych objawów nieżyty.</p> <p>Nie rekomenduje się parenteralnego jednorazowego podania lub podania na żądanie ze względu na efekty uboczne.</p>													

			Leki obkurczające naczynia/leki przeciwobrzękowe	Pseudoefedryna redukuje obrzęk błony śluzowej nosa ale wywołuje objawy uboczne: bezsenność, irytację, palpacje, nadciśnienie (ostrożnie u pacjentów z historią arytmii serca, dusznicy bolesnej, chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia tętniczego, niedrożności pęcherza, jaskry lub nadczynności tarczycy).
			Antagoniści receptora leukotrienowego (LTRA)	Rekomenduje się montelukast w leczeniu długotrwałego i sezonowego alergicznego nieżytu nosa.
				Rekomendowane w obu typach nieżytu i astmie, mogą być wskazane dla pacjentów zarówno z astmą, jak i oboma typami nieżytu.
				Brak znaczącej różnicy pomiędzy skutecznością tych leków a doustnych antyhistaminowych. Minimalne efekty uboczne.
			<b>Leki donosowe</b>	<b>Uwagi</b>
			Antyhistaminowe (antagoniści receptora H1)	Skuteczne w przypadku sezonowego i długotrwałego alergicznego nieżytu nosa.
				Znaczący klinicznie szybki początek działania, zalecane do użycia na żądanie w epizodycznym alergicznym nieżycie nosa.
				Ich skuteczność w leczeniu alergicznego nieżytu jest porównywalna lub nawet wyższa niż doustnych leków antyhistaminowych II generacji, ze znaczącym klinicznie efektem zmniejszenia obrzęku śluzówki nosa.
				Mniej efektywne niż donosowe kortykosteroidy w leczeniu długotrwałego nieżytu.
				Zalecane w przypadku mieszanych typów nieżytu oraz dla nieżytu naczynioruchowego. Efekty uboczne azelastyny: gorzki smak, senność.
			Antycholinergiczne (bromek ipratropium)	Zmniejszają wyciek z nosa, bez wpływu na inne objawy sezonowego lub długotrwałego nieżytu.
				Zalecane dla epizodycznego nieżytu z powodu szybkiego działania.
				Minimalne efekty uboczne, ale może wystąpić suchość błony śluzowej nosa.
			Kortykosteroidy	Bardziej efektywne w monoterapii dla sezonowego niż długotrwałego nieżytu.

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

				<p>Skuteczne w przypadku wszystkich objawów sezonowego/długotrwałego nieżyty, w tym obrzęku błony śluzowej nosa.</p> <p>Skuteczne użycie na żądanie (&gt;50% okresu stosowania) w przypadku sezonowego nieżyty.</p> <p>Do rozważanie przy epizodycznym alergicznym nieżycie nosa.</p> <p>Szybkość działania słabsza niż w przypadku doustnych lub donosowych leków antyhistaminowych, zwykle występuje w ciągu 12 godzin i może rozpocząć się 3-4 godziny po podaniu u niektórych pacjentów.</p> <p>Bardziej efektywne w połączeniu z doustnymi lekami antyhistaminowymi i LTRA dla sezonowego/długotrwałego nieżyty.</p> <p>Podobna skuteczność jak doustnych leków antyhistaminowych w przypadku współwystępujących objawów ocznych alergicznego nieżyty.</p> <p>Wskazane w przypadku mieszanego typu nieżyty oraz nieżytów niealergiczy.</p> <p>Bez znaczących systemowych objawów ubocznych u dorosłych, minimalne miejscowe efekty uboczne (rzadko: podrażnienie, krwawienie z nosa, perforacja przegrody).</p> <p>Nie powodują w rekomendowanych dawkach supresji wzrostu u dzieci z długotrwałym nieżytem.</p>
			Kromolin	<p>Leczenie podtrzymujące w alergicznym nieżycie, początek działania w ciągu 4 do 7 dni, największa korzyść w przypadku stosowania przez tydzień.</p> <p>Dla epizodycznego nieżyty, podanie przed ekspozycja na alergeny pozwala uniknąć odpowiedzi alergicznej przez 4 do 8 godzin.</p> <p>Mniej skuteczne niż donosowe kortykosteroidy, niemożność porównania go z LTRA lub lekami antyhistaminowymi (brak danych).</p> <p>Minimalne efekty uboczne.</p>

			Leki obkurczające naczynia/leki przeciwobrzękowe	<p>Rekomendowane dla krótkoczasowego użycia, prawdopodobnie w terapii obrzęku śluzówki nosa ale niewskazane jest stosowanie na co dzień ze względu na efekt uboczny – tzw. wtórny nieżył nosa oporny na leczenie (<i>rhinitis medicamentosa</i>).</p> <p>Możliwość podania donosowego wraz z innymi lekami w przypadku znaczącego obrzęku śluzówki.</p>
			<b>Leki doustne w terapii skojarzonej</b>	<b>Uwagi</b>
			Doustne leki antyhistaminowe + doustne leki przeciwobrzękowe	Bardziej skuteczne w leczeniu obrzęku śluzówki niż leki antyhistaminowe w monoterapii.
			Doustne leki antyhistaminowe + doustne LTRA	<p>Bardziej skuteczne w leczeniu obrzęku śluzówki niż monoterapia z lekami antyhistaminowymi lub LTRA.</p> <p>Mniej efektywne niż donosowe kortykosteroidy.</p> <p>Alternatywna leczenia pacjentów nieodpowiadających lub niemogących przyjmować kortykosteroidów.</p>
			Doustne leki antyhistaminowe + donosowe leki antyhistaminowe	Kombinacja tych leków może być wskazana, ale brak wystarczających dowodów.
			Doustne leki antyhistaminowe + donosowe kortykosteroidy	Kombinacja tych leków może być wskazana, ale brak wystarczających dowodów.
			Donosowe leki antycholinergiczne+ donosowe kortykosteroidy	Jednoczesne stosowanie bromku ipratropium w sprayu donosowym i donosowych kortykosteroidów jest bardziej skuteczne w leczeniu wycieku z nosa niż podanie tych leków osobno.
			Donosowe leki antyhistaminowe + donosowe kortykosteroidy	<p>Kombinacja tych leków może być wskazana (ale dane są niewystarczające)</p> <p>Niewystarczające dane nt. okresu przerwy pomiędzy podaniem obu sprayów.</p> <p>Dla mieszanych typów nieżyty dobra skuteczność można osiągnąć poprzez kombinację tych leków.</p>
			Doustne LTRA + donosowe kortykosteroidy	Subiektywnie odczuwana poprawa u pacjentów w kilku badaniach (ale dane niewystarczające).

USA	Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP)  2008	Diagnostyka i leczenie nieżyty nosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane są <b>leki przeciwhistaminowe II generacji</b> w porównaniu z I generacją, wśród nich: feksofenadyna, loratadyna, desloratadyna, cetyryzyna, azelastyna;</li> <li>• <b>donosowe leki przeciwhistaminowe</b> są rekomendowane w I linii leczenia w alergicznym i niealergicznym nieżycie nosa (są generalnie mniej skuteczne niż donosowe kortykosteroidy);</li> <li>• <b>leki obkurczające błonę śluzową nosa</b> podawane doustnie lub miejscowo powinny być ordynowane z uwagą pacjentom w podeszłym wieku, dzieciom i pacjentom w każdym wieku, u których stwierdzano niektóre zaburzenia ze strony układu krążenia, jaskrę, nadczynność tarczycy;</li> <li>• <b>kortykosteroidy donosowe</b> - najskuteczniejsza grupa leków umożliwiająca kontrolę objawów alergicznego nieżyty nosa. W większości badań wykazano, że są skuteczniejsze niż kombinacja leków przeciwhistaminowych i leukotrienów. Znajdują również zastosowanie w niektórych rodzajach niealergicznego nieżyty nosa;</li> <li>• <b>doustne kortykosteroidy</b> – w przypadku bardzo poważnych objawów związanych z nieżytem nosa lub polipów nosa krótka terapia (5-7 dni);</li> <li>• <b>donosowy kromoglikan sodowy</b> – skuteczny u niektórych pacjentów w zapobieganiu i leczeniu alergicznego nieżyty nosa;</li> <li>• <b>donosowe leki antycholinergiczne</b> mogą skutecznie redukować wyciek z nosa;</li> <li>• <b>doustne leki antyleukotrienowe</b> – w monoterapii lub w połączeniu z lekami antyhistaminowymi;</li> <li>• <b>omalizumab</b> jest skuteczny w leczeniu alergicznego nieżyty nosa, niemniej został zaakceptowany przez FDA w leczeniu astmy;</li> <li>• <b>donosowa sól fizjologiczna</b> – wykazuje działanie dobroczynne w przewlekłym nieżycie nosa oraz zapaleniu zatok przynosowych w terapii wspomagającej;</li> <li>• <b>immunoterapia alergenowa</b></li> </ul>
Organizacja Międzynarodowa	World Allergy Organization (WAO)  2012	Diagnostyka i leczenie pokrzywki i obrzęku naczyń ruchowego	Postępowanie terapeutyczne w pokrzywce: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leki antyhistaminowe II generacji</b> w zarejestrowanych dawkach (azelastyna, bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, mizolastyna, rupatadyna) stanowią główną opcję terapeutyczną w leczeniu pokrzywki, są bezpieczne i dobrze tolerowane.</li> </ul> W badaniach nad efektywnością w.w leków wykazano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• znaczącą przewagę skuteczności cetyryzyny (10 mg) nad feksofenadyną (180 mg),</li> <li>• lewocetyryzyny nad desloratadyną,</li> </ul>

			<p>•porównywalną skuteczność bilastyny i lewocetyryzyny.</p> <p>Dawkowanie: ograniczone dane dla leków II generacji wskazują, że dawkowanie wyższe niż rekomendowane daje lepsze wyniki terapeutyczne bez zwiększenia ryzyka wystąpienia efektów ubocznych (badania dla cetyryzyny i desloratadyny u pacjentów z pokrzywką). Inne badania wykazały, że dawkowanie lewocetyryzyny i desloratadyny w ilościach 4-krotnie przewyższających zalecaną dawkę pozwala na uzyskanie lepszych wyników. Badania nie wykazały takiej zależności dla rupatadyny – rupatadyna w dawkach zalecanych pozwala na uzyskanie lepszych wyników terapeutycznych niż w zwiększonej dawce. Nie przeprowadzono takich badań dla innych leków z tej grupy.</p> <p><u>Ze względu na dobrą tolerancję oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa zaleca się stosowanie w II linii leczenie niesedacyjnych leków antyhistaminowych w dawkach wyższych niż rekomendowane.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leki antyhistaminowe I generacji</b> – kilka leków antyhistaminowych I generacji wykazuje podobną skuteczność co leki antyhistaminowe II generacji (ale dane na ten temat są niewystarczające). Główne efekty uboczne leków I generacji są: sedacja i upośledzenie funkcji poznawczych/psychomotorycznych. Leki I generacji, ze względu na swoje działania uboczne mogą być podawane w pojedynczej dawce na noc. Biorąc pod uwagę dostępność, stosunek kosztów do efektywności i bezpieczeństwo leków II generacji, leki antyhistaminowe I generacji rzadziej są zalecane w leczeniu I-liniowym.</li> <li>• <b>Antagoniści receptora H2</b> – większość wyników badań nad skutecznością antagonistów receptora H2 dodanych do antagonistów receptora H1 była dyskusyjna, dlatego nie rekomenduje się ich łącznego stosowania, z wyjątkiem leczenia II-liniowego, po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.</li> <li>• <b>Antagoniści receptora leukotrienowego</b> – podanie tych leków może być poddane rozważeniu u pacjentów nie reagujących na leczenie lekami antyhistaminowymi, ze względu na ich dobry profil bezpieczeństwa.</li> <li>• <b>Kortykosteroidy</b> – doustne kortykosteroidy są skuteczne w przypadkach pacjentów opornych na leki antyhistaminowe. Ze względu na wysokie ryzyko wywołania objawów ubocznych ich użycie powinno być krótkoterminowe w minimalnej efektywnej dawce pozwalającej osiągnąć kontrolę. Brak konsensusu nt. dawkowania i długości czasu leczenia doustnymi kortykosteroidami. W niektórych przypadkach uzasadnione prowadzenie długoterminowej terapii doustnymi kortykosteroidami powinno być ściśle monitorowane pod kątem działań niepożądanych. Mogą być one stosowane w przypadkach po niepowodzeniach wcześniejszych terapii.</li> <li>• <b>Leki przeciwwzapalne</b> (dapson, sulfasalazyna, hydroksychlorochina, kolchicina) – ze względu na ich niski koszt oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa poddaje się pod rozważenie użycie tych leków przed bardziej kosztownymi i toksycznymi terapiami, jakkolwiek dowody na ich skuteczność są ograniczone.</li> </ul>
--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leki immunosupresyjne</b> - inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) ze względu na przewagę efektów ubocznych nad korzyściami ich stosowanie powinno zostać rozważone.</li> <li>• <b>Inne leki immunosupresyjne</b> (metotreksat, cyklofosamid, azatiopryna, sirolimus i in.) stosowane w przypadkach oporności na leki antyhistaminowe.</li> <li>• <b>Leki biologiczne</b> (omalizumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne anti-IgE) – do rozważenia w przypadku opornej przewlekłej pokrzywki, jego stosowanie ogranicza dostępność, wysoki koszt i długi czas trwania terapii.</li> <li>• <b>Dożylna terapia immunoglobulinami</b> – dla pacjentów opornych na inne terapie.</li> <li>• <b>Inne terapie</b> o ograniczonych danych nt. efektywności (teofilina, NLPZ, plazmafereza, fototerapia, autohemoterapia i in.).</li> </ul>
Organizacja międzynarodowa	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)  2010	Wytyczne ARIA dot. alergicznego nieżyty nosa	<p>Rekomenduje się leczenie alergicznego nieżyty nosa <b>antagonistami receptora H1 II generacji</b>;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu pacjentów z sezonowym i przewlekłym alergicznym nieżytem nosa rekomenduje się <b>donosowe leki przeciwhistaminowe II generacji</b> (u dzieci poleca się preparaty doustne);</li> <li>• <b>doustne leki antyleukotrienowe</b> rekomendowane są w leczeniu dorosłych i dzieci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i u dzieci w wieku przedszkolnym cierpiących na przewlekły alergiczny nieżyt nosa. Nie rekomenduje się stosowania doustnych leków antyleukotrienowych u dorosłych pacjentów z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa;</li> <li>• rekomenduje się podawanie <b>antagonistów receptora H1</b> (bardziej niż podawanie leków przeciweukotrienowych) w dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i u dzieci w wieku przedszkolnym z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa;</li> <li>• rekomenduje się podawanie <b>donosowych glikokortykosteroidów</b> w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dorosłych (silna rekomendacja) i dzieci (rekomendacja warunkowa);</li> <li>• w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa w dorosłych pacjentów i dzieci rekomenduje się podawanie donosowych glikokortykosteroidów (bardziej niż doustnych antagonistów receptora H1, rekomendacja warunkowa);</li> <li>• rekomenduje się podawanie donosowych glikokortykosteroidów bardziej niż doustnych antagonistów receptora H1 (silna rekomendacja);</li> <li>• u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa rekomenduje się donosowe glikokortykosteroidy bardziej niż doustne leki antyleukotrienowe (silna rekomendacja);</li> <li>• u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa oraz umiarkowanymi i ciężkimi objawami ze strony nosa i oczu rekomenduje się krótkie leczenie <b>doustnymi glikokortykosteroidami</b> (rekomendacja warunkowa);</li> <li>• domięśniowe GKS nie są rekomendowane w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (silna rekomendacja);</li> <li>• rekomenduje się stosowanie <b>donosowym kromonów</b> w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (rekomendacja warunkowa), jednak preferowane są w porównaniu z kromonowami donosowe leki przeciwhistaminowe leki II generacji);</li> <li>• u pacjentów z przewlekłym nieżytem nosa rekomenduje się <b>donosowe podanie bromku</b></li> </ul>



			<p><b>ipratropium</b> (rekomenacja warunkowa);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa rekomenduje się krótkie <b>leczenie lekami obkurczającymi błonę śluzową nosa z równoczesnym stosowaniem innych leków</b> (nierekomendowane u dzieci w wieku przedszkolnym) (rekomenacje warunkowe);</li> <li>• nie rekomenduje się regularnego stosowania doustnych leków obkurczających błonę śluzową nosa (rekomenacja warunkowa);</li> <li>• nie rekomenduje się regularnego stosowania doustnych antagonistów receptora H1 w połączeniu z doustnymi lekami obkurczającymi błonę śluzową nosa – w porównaniu ze stosowaniem doustnych antagonistów receptora H1 w monoterapii (rekomenacja warunkowa);</li> <li>• zaleca się <b>podskórną immunoterapię</b> dorosłym chorym z alergicznym nieżytem nosa sezonowym lub przewlekłym (spowodowane alergią na kurz) (rekomenacja warunkowa);</li> <li>• immunoterapia podskórna rekomendowana u dzieci w alergicznym nieżytem nosa (rekomenacja warunkowa);</li> <li>• u dorosłych i dzieci z nieżytem alergicznym nosa spowodowanym alergią na pyłki zaleca się <b>donosową immunoterapię</b> (rekomenacja warunkowa);</li> <li>• nie rekomenduje się stosowania homeopatii, lemiężnika, preparatów ziołowych, terapii fizykalnych i akupunktury w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (rekomenacja warunkowa).</li> </ul>
Europa	<p>EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology)/GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network)/EDF (European Dermatology Forum)/WAO (World Allergy Organization</p> <p>2009</p>	Leczenie pokrzywki	<p><b><u>Leczenie objawowe, leki przeciwhistaminowe</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie rekomenduje się stosowania leków przeciwhistaminowych I generacji w rutynowej praktyce, z ograniczeniem do szczególnych przypadków;</li> <li>• leki przeciwhistaminowe II generacji astemizol i terfenadyna nie są rekomendowane w leczeniu pokrzywki;</li> <li>• ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo terapii, <b>leki przeciwhistaminowe II generacji</b> są rekomendowane w leczeniu pokrzywki (cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, akrywastyna, ebastyna, mizolastyna);</li> <li>• zidentyfikowano badania, w których dowodzi się, że u większości pacjentów z przewlekłą pokrzywką zastosowanie dawek większych niż zarejestrowane przynosi dodatkowe korzyści z leczenia, niemniej wymagane są dodatkowe badania.</li> </ul> <p><b><u>Inne opcje leczenia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• korykosteroidy mogą być skuteczne w leczeniu ostrej pokrzywki, zaostrzeniu przewlekłej pokrzywki;</li> <li>• cyklosporyna – jej skuteczność w skojarzeniu z antagonistami receptora H1 została wykazana w 2 badaniach, niemniej nie może być rekomendowana jako leczenie standardowe, zarezerwowana jest dla pacjentów opornych na leczenie lekami przeciwhistaminowymi z ostrą postacią choroby</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• fototerapia rekomendowana jest jako leczenie wspomagające terapii antyhistaminowej;</li> <li>• wykazano aktywności omalizumabu w leczeniu niektórych rodzajów pokrzywki;</li> <li>• dapson, sulfasalazyna, metotreksat, interferon, plazmafereza, dożylnie immunoglobuliny – dowody skuteczności pochodzą z niekontrolowanych badań klinicznych i opisów przypadków;</li> <li>• leki leukotrienowe</li> </ul>
Wielka Brytania	British Association of Dermatologists (BAD)  2007	Ocena i leczenie pokrzywki u dzieci i dorosłych	<p style="text-align: center;"><b><u>Leki przeciwhistaminowe</u></b></p> <p style="text-align: center;">(z uwzględnieniem <u>7 zarejestrowanych aktualnie w Wielkiej Brytanii leków przeciwhistaminowych II generacji, antagonistów receptora H1: cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i mizolastyna podawane 1 raz dziennie oraz akrywastyna podawana 3 razy dziennie</u>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy zaoferować pacjentom co najmniej 2 rodzaje leków przeciwhistaminowych II generacji ponieważ tolerancja i odpowiedź na leczenie różnią się w zależności od indywidualnych cech pacjenta (siła rekomendacji A);</li> <li>• zwiększanie dawki leków przeciwhistaminowych powyżej dawki zalecanej przez producenta, stało się powszechną praktyką w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie i stwierdza się korzystny bilans korzyści i ryzyka (siła rekomendacji C, poziom dowodów III);</li> <li>• zastosowanie leków przeciwhistaminowych I generacji straciło na znaczeniu w związku z przekonaniem o ich wpływie na koncentrację. Mimo to, w indywidualnych przypadkach, mogą być skuteczne i dobrze tolerowane;</li> <li>• pozarejestrowane zastosowanie antagonistów receptora H2, w niektórych przypadkach skutkuje poprawą kontroli pokrzywki w porównaniu z sytuacją, gdy stosuje się antagonistów receptora H1 w monoterapii (siła rekomendacji C, poziom dowodów II).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Leki antyleukotrienowe</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mogą być podawane jako dodatek do leczenia antagonistami receptora H1 w pacjentów słabo reagujących na leczenie, ich skuteczności w monoterapii jest potwierdzona niewielką ilością badań. Zazwyczaj podaje się montelukast.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Kortykosteroidy</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustne podanie klikokortykosteroidów może skrócić czas trwania ostrej pokrzywki (prednizolon 50 mg dziennie przez 3 dni – dorośli);</li> <li>• 3-4 tygodniowy kurs doustnych kortykosteroidów w leczeniu pokrzywkowego zapalenia żył i</li> </ul>

			<p>późnej pokrzywki (jakość badań III);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>długotrwała terapia doustnymi kortykosteroidami nie jest rekomendowana w leczeniu przewlekłej pokrzywki, z wyjątkiem szczególnych przypadków (siła rekomendacji A)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Terapie immunomodulujące</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cyklosporyna jest najlepiej przebadanym lekiem immunosupresyjnym w leczeniu przewlekłej pokrzywki;</li> <li>inne leki: takrolimus, mykofenolan mofetylu;</li> <li>plazmaferesa oraz dożylne immunoglobuliny również mogą być skuteczne w ciężkiej, przewlekłej immunologicznej pokrzywce (jakość dowodów II-ii);</li> <li>niepotwierdzone doniesienia z raportów informują o skutecznej terapii metotreksatem i cyklofosfamidem.</li> </ul> <p>Stwierdzono ustąpienie pokrzywki po leczeniu astmy omalizumabem oraz łuszczycy etanerceptem.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Inne</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kromoglikan sodowy – nieskuteczny;</li> <li>niefedypina w pokrzywce idiopatycznej;</li> <li>tyroksyna w pokrzywce idiopatycznej – sporadycznie skuteczna;</li> <li>sulfasalazyna lub dapson – możliwa skuteczność w przypadkach zależnych od kortykosteroidów, niepotwierdzone doniesienia w leczeniu opóźnionej pokrzywki (doniesienia o skuteczności sulfasalazyny w leczeniu pokrzywki idiopatycznej);</li> <li>warfaryna w leczeniu pokrzywki idiopatycznej;</li> <li>wyniki badań wskazują na korzyści wynikające z dodania do terapii cetyryzyną stanazolu;</li> <li>hydroksychlorokina – poprawia jakość życia;</li> <li>fototerapia i relaksacja – wyniki niespójne;</li> <li>bardzo silne sterydy stosowane miejscowo;</li> <li>sterydy anaboliczne (w miarę możliwości tylko u dorosłych)</li> </ul>
Wielka Brytania	Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical	Wytyczne leczenia przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego	<p style="text-align: center;"><b>Wytyczne postępowania u dorosłych</b></p> <p>1)Unikanie czynników wyzwalających pokrzywkę</p>

	Immunology (BSACI)  2007	u dorosłych i dzieci	<p>2) Kontrola objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leki antyhistaminowe:</b> wszystkie leki antyhistaminowe mają zarejestrowane wskazanie: leczenie przewlekłej pokrzywki, ale powinno unikać się leków I generacji ze względu na ich działanie sedacyjne u powodowanie spowolnienia psychoruchowego (w przeciwieństwie do leków II generacji przenikają barierę krew-mózg). W tabeli poniżej leki ze wskazaniami do leczenia w przewlekłej pokrzywce.</li> <li>• <b>Inne leki doustne:</b> w przypadkach przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego opornych na wysokie dawki leków antyhistaminowych, brak jest zaakceptowanej II-liniowej terapii, ale poniżej przedstawiono inne opcje terapeutyczne</li> </ul> <table border="1" data-bbox="938 608 2132 1257"> <thead> <tr> <th>Leki antyhistaminowe</th> <th>Uwagi/efekty uboczne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Loratadyna</td> <td>II generacja</td> </tr> <tr> <td>Desloratadyna</td> <td>II generacja</td> </tr> <tr> <td>Feksofenadyna</td> <td>II generacja Skuteczna w dawce 60 - 240 mg</td> </tr> <tr> <td>Cetyryzyna</td> <td>II generacja</td> </tr> <tr> <td>Lewocetyryzyna</td> <td>II generacja</td> </tr> <tr> <td>Akrywastyna</td> <td>II generacja; szybki początek działania, wydalana w sposób niezmienny w moczu, bez działania sedującego, w terapii "na żądanie"</td> </tr> <tr> <td>Hydroksyzyna</td> <td>I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania</td> </tr> <tr> <td>Chlorfenamina</td> <td>I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań</td> </tr> <tr> <td>Prometazyna</td> <td>I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań</td> </tr> </tbody> </table> <p>II linia farmakoterapii (leki doustne)</p> <table border="1" data-bbox="938 1318 2132 1378"> <thead> <tr> <th>Leki p.o. w II linii farmakoterapii</th> <th>Stopień rekomendacji</th> <th>Uwagi/ efekty uboczne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Leki antyhistaminowe	Uwagi/efekty uboczne	Loratadyna	II generacja	Desloratadyna	II generacja	Feksofenadyna	II generacja Skuteczna w dawce 60 - 240 mg	Cetyryzyna	II generacja	Lewocetyryzyna	II generacja	Akrywastyna	II generacja; szybki początek działania, wydalana w sposób niezmienny w moczu, bez działania sedującego, w terapii "na żądanie"	Hydroksyzyna	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania	Chlorfenamina	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań	Prometazyna	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań	Leki p.o. w II linii farmakoterapii	Stopień rekomendacji	Uwagi/ efekty uboczne			
Leki antyhistaminowe	Uwagi/efekty uboczne																												
Loratadyna	II generacja																												
Desloratadyna	II generacja																												
Feksofenadyna	II generacja Skuteczna w dawce 60 - 240 mg																												
Cetyryzyna	II generacja																												
Lewocetyryzyna	II generacja																												
Akrywastyna	II generacja; szybki początek działania, wydalana w sposób niezmienny w moczu, bez działania sedującego, w terapii "na żądanie"																												
Hydroksyzyna	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania																												
Chlorfenamina	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań																												
Prometazyna	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań																												
Leki p.o. w II linii farmakoterapii	Stopień rekomendacji	Uwagi/ efekty uboczne																											

			Antagoniści receptora leukotrienowego (montelukast, zafirlukast)	B	Bardziej efektywny w połączeniu z lekami antyhistaminowymi, wskazany w leczeniu pokrzywki przewlekłej nie reagującej na leczenie ASA, NLPZ, i autoimmunologicznej.
			Cyklosporyna	B	Immunosupresant, wymagający monitorowania zmian ciśnienia tętna, funkcji nerek i morfologii, znaczące efekty uboczne, dla pacjentów nie odpowiadających na leczenie lekami antyhistaminowymi
			Takrolimus	D	Do wykorzystania w ostrej, steroidoopornej przewlekłej pokrzywce (wymaga dalszych badań)
			Kwas trójbromooctowy	D	Zmniejsza częstość występowania obrzęku naczynioruchowego z/bez współistniejącej pokrzywki i hamuje aktywację plasminogenu do plazminy (i produkcję bradykininy).
			Blokery receptorów H2 (ranitydyna)		Nie zalecana w monoterapii, przydatna w połączeniu z lekami antyhistaminowymi w leczeniu odpornej pokrzywki (zazwyczaj lepiej zwiększyć dawkę leków antyhistaminowych)
<p><b>Kortykosteroidy:</b> akceptowalne użycie np. prednizolonu przez krótki okres w zaostrzeniach przewlekłej pokrzywki, szczególnie w połączeniu z obrzękiem naczynioruchowym. Mogą być stosowane w przypadkach, kiedy pożądanym jest szybkie uzyskanie poprawy lub objawy nie poddają się kontroli w leczeniu lekami antyhistaminowymi. Typowe steroidy nie są zalecane w leczeniu przewlekłej pokrzywki.</p> <p>•<b>Rzadziej stosowane leki:</b> nifedypina, kolchicina, sulfasalazyna, dapson, metotreskat, stanozolol, warfaryna, tyroksyna, antagoniści receptora bradykininy <math>\beta</math>-2, hydroksychlorochina.</p> <p><b><u>Leki o innej niż doustna drodze podania:</u></b></p> <p>•<b>Adrenalina</b> w sprayu/domięśniowo: w przypadkach ostrego obrzęku górnych dróg oddechowych.</p> <p>•<b>Immunoglobuliny</b> dożylnie: w przebiegu autoimmunologicznej przewlekłej pokrzywki.</p> <p>•<b>Preparaty łagodzące</b> do stosowania na skórę np. chłodzące lotiony z mentolem</p> <p>•<b>Zalecenie dietetyczne.</b></p>					

**Wytyczne postępowania u dzieci**

• **Leki antyhistaminowe** (stopień rekomendacji: B): główna droga leczenia pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pokrzywką. W przypadku nieodpowiadania na leczenie lekami antyhistaminowymi należy rozważyć inną etiologię objawów.

Zaleca się leki antyhistaminowe II generacji.

Dla prawidłowej kontroli objawów można stosować wyższe niż zalecane dawki leków antyhistaminowych

Można łączyć dwa różne leki antyhistaminowe II generacji lub podawać lek II generacji rano, a I generacji wieczorem (ze względu na działanie sedujące)..

Rekomenduje się podanie cetyryzyny i loratadyny u dzieci powyżej 2 r.ż. Dla dzieci w wieku 1-2 l. cetyryzyna jest bezpieczna w dawce 0,25 mg/kg m. c. 2x/dziennie. Desloratadyna może być podawana dzieciom od 1 r.ż. Feksofenadyna i lewocetyryzyna – u dzieci powyżej 6 r.ż.

Leki antyhistaminowe I generacji (difenhydramina, prometazyna, chlorfenamina, hydroksyzyna – dwa ostatnie u dzieci poniżej 2 r.ż.)

• **Antagoniści receptora H2** (stopień rekomendacji: C) – marginalna korzyść uzyskana poprzez połączenie antagonistów receptorów H1 i H2.

• **Antagoniści receptora leukotrienowego:** montelukast, zafirlukast (stopieni rekomendacji: C) – tylko jako terapia dodatkowa, zarejestrowane w profilaktyce astmy od 6 m.ż. (montelukast: dawka 4 mg dla dzieci od 6 m.ż. do 5 r.ż.; 5 mg dla dzieci od 6 r.ż. do 14 r.ż.) i 12 r.ż. (zafirlukast).

• **Kortykosteroidy** (stopień rekomendacji: D) – krótkoczasowe stosowanie kortykosteroidów u dzieci może być wskazane w przypadku słabej odpowiedzi na leki antyhistaminowe lub jako próba blokady receptora H2 lub LTRA. W przypadku niepowodzenia leczenia lekami antyhistaminowymi kortykosteroidy są mało skuteczne. Długotrwałe stosowanie prowadzi do wystąpienia efektów ubocznych.

• **Modyfikatory odpowiedzi immunologicznej/terapię eksperymentalne** (stopień rekomendacji: D) – plazmaferezy, cyklosporyna, sulfasalazyna, warfaryna, androgeny – do stosowania przez

			ośrodki specjalistyczne w szczególnych przypadkach.
Wielka Brytania	Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)  2008	Wytyczne postępowania w alergicznym i niealergicznym nieżycie nosa u dorosłych i dzieci	<p style="text-align: center;"><b>Postępowanie w nieżycie alergicznym u dorosłych:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edukacja</li> <li>2. Unikanie alergenów (kurz, pyłki, alergeny kota) i substancji podrażniających.</li> <li>3. Farmakoterapia</li> </ol> <p><b><u>Terapia I liniowa dla lekkiego do średniego okresowego nieżyty nosa i lekkiego stałego nieżyty nosa oraz jako leczenie wspomagające terapię donosowymi steroidami w średnim do ciężkiego stałym nieżycie nosa nie reagującym na monoterapię donosowymi kortykosteroidami</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Doustne leki antyhistaminowe:</b> redukują objawy o 7% (5-9%) skuteczniej niż placebo, znacząco skuteczne w leczeniu objawów takich jak swędzenie, wyciek z nosa, kichanie. Desloratadyna, feksofenadyna, cetyryzyna i lewocetyryzyna mają słabe działanie w przypadku zatkania nosa, ale poprawiają objawy zapalenia spojówek, objawy ze strony podniebienia, skóry i dolnych dróg oddechowych. Regularne przyjmowanie tych leków jest bardziej efektywne niż terapia na żądanie. Objawy uboczne: leki antyhistaminowe I generacji (np. chlorfenamina, difenhydramina) powodują sedację i upośledzają funkcje poznawcze. Leki I generacji mają słabsze działanie sedujące i nie powodują wydłużenia QT w normalnych terapeutycznych dawkach, jednak wchodzi w interakcje z innymi lekami (mogą zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii komorowych w połączeniu mizolastyna + antybiotyki/leki antyarytmiczne, β-blokery).</li> <li>• <b>Donosowe leki antyhistaminowe:</b> azelastyna – lepszy efekt terapeutyczny niż doustne leki antyhistaminowe ale nie ma wpływu na objawy ze strony dolnych dróg oddechowych, gardła, skóry i oczu. Szybki początek działania – po 15 min od podania. Działanie uboczne: miejscowe podrażnienie, zaburzenia smaku.</li> </ul> <p><b><u>Terapia I liniowa dla stałych objawów średniego stopnia do ciężkich oraz w przypadku niepowodzenia monoterapii lekami antyhistaminowymi, a także w polipach nosa i ostrego zatkania nosa (miejscowe krople steroidowe)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Miejscowe donosowe kortykosteroidy:</b> działają poprzez supresję zapalenia w wielu miejscach procesu zapalnego, niektóre badania wykazały, że są skuteczniejsze niż leki antyhistaminowe, redukują objawy nieżyty nosa o 17% skuteczniej niż placebo (ale z różną efektywnością w przypadku współistniejącego alergicznego zapalenia spojówek). Szczyt działania po 7-8 godzinach od podania I dawki, kliniczna poprawa może wystąpić jednak po 2 tygodniach stosowania. Rekomenduje się rozpoczęcie terapii na 2 tygodnie przed spodziewanym sezonem alergicznym. Podobna skuteczność kliniczna występuje dla wszystkich leków z tej grupy, różnią się one jednak biodostępnością. Betametazon i deksametazon powinny być stosowane krótkotrwałe ze względu na wysoką przyswajalność przez organizm. Długotrwałe</li> </ul>

			<p>stosowanie u dzieci flutikazonu, budezonidu i mometazonu jest bezpieczne. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A może zwiększać biodostępność kortykosteroidów.</p> <p>Skutki uboczne: podrażnienie nosa, chrypka, krwawienie z nosa, upośledzenie oczyszczania błony śluzowej nosa, upośledzenie osi podwzgórze-przysadka w przypadku jednoczesnego wielomiejscowego stosowania kortykosteroidów u tej samej osoby, zwiększone ciśnienie wewnątrz gałki ocznej.</p> <p><b><u>Terapia sezonowego alergicznego nieżyty nosa ze współistniejącą astmą, stałego nieżyty nosa ze współistniejącą astmą i ewentualnie w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glikokortykosteroidy o działaniu systemowym:</b> wskazane w przypadku ostrego zatkania nosa, terapii krótkoczasowej w przypadku objawów niepoddających się leczeniu konwencjonalnej terapii, ważnych powodów osobistych. Doustne powinny być stosowane krótko i w połączeniu z miejscowymi donosowymi. Sugerowana dawka: 0,5 mg/kg m.c. p.o. rano z posiłkiem przez 5-10 dni.</li> <li>• <b>Glikokortykosteroidy dożylnie:</b> nie są rekomendowane z wyłączeniem szczególnych sytuacji, w porównaniu z innymi terapiami stosunek korzyści do ryzyka jest niski.</li> <li>• <b>Inhibitory receptora leukotrienowego/leki anty-leukotrienowe:</b> profil terapeutyczny podobny do leków antyhistaminowych, z efektywnością zbliżoną do loratadyny w sezonowym alergicznym nieżycie nosa, skuteczniejsze w leczeniu objawów nieżyty o 5% w stosunku do placebo, mniej efektywne niż donosowe kortykosteroidy, kombinacja leków antyleukotrienowych i antyhistaminowych nie ma większej skuteczności niż w przypadku obu tych leków stosowanych w monoterapii, dlatego ich użycie w nieżycie nosa jest dyskusyjne. Kombinacja leków antyleukotrienowych i antyhistaminowych nie ma większej skuteczności niż miejscowe kortykosteroidy. Mogą mieć zastosowanie w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa i astmy.</li> </ul> <p>Efekty uboczne: generalnie leczenie jest dobrze tolerowane, mogą występować bóle głowy, objawy żołądkowo-jelitowe lub wysypka, zespół Churga-Straussa (ale jego wystąpienie przypisuje się jednoczesnemu stosowaniu glikokortykosteroidów).</p> <p><b><u>Terapia stałego nieżyty nosa z innych przyczyn, nieżyt nosa samoistny</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leki antycholinergiczne (bromek ipratropium):</b> zmniejszają wyciek z nosa ale nie mają wpływu na inne objawy, do stosowania 3x/dzień, regularne stosowanie może być skuteczne głównie w objawach wodnistego nieżyty w alergicznym nieżycie nosa w przypadku nieskuteczności miejscowych steroidów i leków antyhistaminowych, w przypadku samoistnego nieżyty nosa z wodnistym wyciekami będącego skutkiem obecności czynników podrażniających lub zmian temperatury, skuteczne w przypadku przeziębienia.</li> </ul> <p>Objawy uboczne: suchość i krwawienie z nosa, retencja moczu, jaskra. Stosować ostrożnie u osób starszych.</p> <p><b><u>Terapia poniżej 10 dni dla uniknięcia dysfunkcji trąbki Eustachiusza podczas lotu samolotem,</u></b></p>
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



			<p><b><u>u dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego, dla zwiększenia drożności nosa przed podaniem donosowych steroidów</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Donosowe leki zmniejszające obrzęk śluzówki/zmniejszające przekrwienie:</b> <math>\alpha</math>-1 agonista efedryny i <math>\alpha</math>-2 agonista ksylometazoliny rozszerzają naczynia krwionośne w nosie i są efektywne w przypadku zatkania nosa w alergicznym i niealergicznym nieżyty nosa. Oksymetazolina działa po 10 minutach i jej działanie utrzymuje się do 10 godzin. Działania uboczne: regularne stosowanie prowadzi do wystąpienia wtórnego nieżyty nosa opornego na leczenie (<i>rhinitis medicamentosa</i>) z tachyfilaksją i znaczącej przewlekłej obstrukcji nosa, podrażnienie i wycieku z nosa.</li> </ul> <p><u>Nie rekomenduje się stosowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doustnych leków zmniejszających obrzęk śluzówki/zmniejszających przekrwienie (pseudoefedryna): skuteczne w leczeniu zatkania nosa, mniej skuteczne w formie doustnej niż donosowej, efekt trwa od 30 minut do 6 godzin. Efekty uboczne: nadciśnienie tętnicze, interakcje z antydepresantami, bezsenność, niepokój, tachykardia.</li> </ul> <p><b><u>Terapia nieżyty nosa u dzieci i dorosłych z lekkimi objawami występującymi sezonowo lub po krótkiej ekspozycji, zapalenie spojówek</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kromony:</b> hamują degranulację z pobudzonych komórek tłuszcznych, hamują uwalnianie mediatorów zapalnych i alergicznych, mało skuteczne w leczeniu nieżyty. Efekty uboczne: lokalne podrażnienie, skurcz oskrzeli, ból głowy, wypaczenie smaku.</li> </ul> <p><b><u>Terapia pacjentów z sezonowym katarzem siennym IgE-zależnym nieodpowiadających na standardową terapię, pacjentów z utrzymującymi się objawami nieżyty nosa pomimo wcześniejszych terapii oraz z alergią na trudne do uniknięcia alergeny, pacjenci z reakcjami alergicznymi na ukąszenia owadów</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Immunoterapia alergenowa:</b> powtarzalne podanie skoncentrowanych preparatów zawierających alergeny celem zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej i redukcji objawów. Immunoterapia może być wysoce skutecznym i jedynym leczeniem modyfikującym naturalny przebieg alergicznego nieżyty nosa z długo utrzymującym się okresem remisji. Rekomendowana w przypadkach chorób IgE-zależnych w których unikanie kontaktu z alergenami jest trudne lub niemożliwe do osiągnięcia i które nie odpowiadają na standardowe leczenie. W każdym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. Ważna jest jakość szczepionek alergenowych i dlatego należy wybierać te standaryzowane. Skuteczność kliniczną wykazuje podanie głównych alergenów w iniekcji w dawce 5–20 <math>\mu</math>g. Efekty uboczne: ból i swędzenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcje uogólnione (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, astma, anafilaksja). Przewlekła astma jest przeciwwskazaniem do takiej terapii, terapię należy przeprowadzić pod kontrolą doświadczonego lekarza alergologa, z dostępem do adrenaliny i innych leków</li> </ul>
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>ratujących życie, z okresem obserwacji pacjenta 60 minut po wstrzyknięciu.</p> <p><b>Inne terapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Podjęzykowa immunoterapia</b> (<i>sublingual immunotherapy</i> SLIT): skuteczna u pacjentów z astmą i nieżytem nosa, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zmniejsza objawy i potrzebę podania innych leków. Wykazano efekt zależny od dawki na zapalenie spojówek i nieżyt nosa.</li> <li>• <b>Anty-immunoglobuliny E:</b> dla ostrych objawów astmy alergicznej u pacjentów powyżej 12 r.ż.</li> <li>• <b>Postępowanie chirurgiczne:</b> w nielicznych przypadkach (hipertrofie lub nieprawidłowości anatomiczne).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Postępowanie w nieżycie alergicznym u dzieci:</b></p> <p><b>Terapia I liniowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Doustne leki antyhistaminowe:</b> podanie 1x/dzień długodziałających leków antyhistaminowych jest lepsze niż wielokrotne podawanie w ciągu dnia. Skuteczne w przypadku wycieku z nosa, kichania, zapalenia spojówek i wysypki. Desloratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna mogą być także skuteczne w przypadku zatkania nosa. Dla otrzymania optymalnych wyników wymagane jest podawanie profilaktyczne oraz ciągłe.</li> <li>• <b>Donosowe steroidy:</b> o niskiej biodostępności w najniższej możliwej dawce mogą być przydatne w kontroli objawów oraz przekrwienia śluzówki i zatkania nosa. Podawanie z przerwami może dawać dobre rezultaty z powodu naczynioskurczowego działania steroidów.</li> </ul> <p><b>Terapia II liniowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krótkoterminowe (&lt;14 dni) donosowe podanie kortykosteroidów w kroplach (betametazonu, flutikazonu) i miejscowo działających leków obkurczających naczynia w przypadku zatkania nosa w alergicznym nieżycie.</li> <li>• Chirurgiczne usunięcie małżowin dolnych nosa w wyjątkowych przypadkach (kiedy inne formy leczenia zawiodły).</li> <li>• 0,03% bromek ipratropium dla leczenia opornego wycieku z nosa.</li> <li>• Irygacje solanką w czasie sezonu pylenia dla złagodzenia objawów i zmniejszenia podawania leków antyhistaminowych.</li> <li>• LTRA w przypadku współistniejącej astmy.</li> <li>• Immunoterapia (przeciwskazana dla dzieci z astmą) nie jest jeszcze rekomendowana, ale bywa stosowana.</li> </ul>
Polska	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne	Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w	<p><b>Postępowanie lecznicze w przypadku pokrzywki powinno obejmować 3 podstawowe działania. <u>Pierwsze</u> z nich to unikanie ekspozycji na zdefiniowany wcześniej czynnik wyzwalający objawy lub usunięcie ogniska sprawczego, <u>drugie</u> to zahamowanie uwalniania mediatorów mastocytarnych,</b></p>

	(PTD)  2007	pokrzywce	<p>natomiast <u>trzęcie</u> to supresja objawów klinicznych zależnych od działania mediatorów reakcji pokrzywkowej w obrębie tkanek docelowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwhistaminowe głównie II generacji – pierwsza linia terapeutyczna u chorych na pokrzywkę: foksafenadyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, cetyryzyna, loratydyna (również w większych dawkach, ale takie dawkowanie wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach);</li> <li>• plazmafereza, cyklosporyna A lub immunoglobuliny dożylnie szczególnie u chorych prezentujących ciężki przebieg kliniczny w pokrzywce autoimmunologicznej niereagujących na inne metody leczenia;</li> <li>• glikokortykosteroidy – podstawowe wskazanie pokrzywka typu ostrego;</li> <li>• fototerapia – w skojarzeniu z lekami przeciwhistaminowymi w leczeniu pokrzywki przewlekłej</li> </ul> <p><b>Inne możliwości terapeutyczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego blokującego receptor H1 z blokerem H2 (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),</li> <li>• połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego z lekiem antyleukotrienowym (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),</li> <li>• monoterapia takimi lekami, jak ketotifen, montelukast, oksatomid, doksepin (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),</li> <li>• dapson, sulfasalazyna, metotreksat, plazmaferezy, immunoglobuliny podawane dożylnie (dostępne tylko wyniki otwartych badań niekontrolowanych).</li> </ul>
Singapur	Singapore Ministry of Health (SMH)  2010	Leczenie zapalenia zatok przynosowych i alergicznego nieżyty nosa	<p><b>Rekomenduje się zastosowanie algorytmu leczenia i diagnostyki zgodnie z opracowaniem ARIA 2008 (D)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustne leki przeciwhistaminowe II generacji (antagoniści receptora H1) rekomendowane są w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek u dzieci i dorosłych (ocena A, poziom 1++);</li> <li>• donosowe GKS są silnie rekomendowane w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dzieci i dorosłych (ocena A, poziom 1++);</li> <li>• GKS domięśniowe i długa terapia doustnymi GKS nie jest rekomendowana w leczeniu alergicznego nieżyty nosa ze względu na bezpieczeństwo (ocena D, poziom 3);</li> <li>• antagoniści receptora H1 – leki stosowane miejscowo rekomendowane są w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek – ich efekt terapeutyczny jest lepszy i szybszy niż w przypadku doustnych leków przeciwhistaminowych (ocena A, poziom 1+);</li> <li>• podanie doustnego ipratropium może być brane pod uwagę w przypadku wycieku z nosa związanego z alergicznym nieżytem nosa (ocena A, poziom 1+);</li> <li>• miejscowe zastosowanie kromonów powinno być brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek, niemniej są one umiarkowanie</li> </ul>

			<p>skuteczne (ocena A, poziom 1+);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• montelukast może stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa i astmy u pacjentów powyżej 6 roku życia, nie dłużej niż 4 tygodnie (ocena A, poziom 1+);</li> <li>• donosowe środki obkurczające błonę śluzową nosa mogą być stosowane krótkotrwale u pacjentów z poważną obstrukcją nosa spowodowaną alergicznym nieżytem nosa (Ocena C, poziom 2+);</li> <li>• doustne leki obkurczające śluzówkę nosa (również w połączeniu z doustnymi antagonistami receptora H1) mogą być brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dorosłych, jednak działania niepożądane są powszechne (Ocena C, poziom 2++).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Leczenie dzieci z alergicznym nieżytem nosa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zasady leczenia alergicznego nieżyty nosa u dzieci są takie same jak u dorosłych z uwzględnieniem odpowiedniej dawki i monitorowania działań niepożądanych;</li> <li>• GKS donosowe o biodostępności &lt;1% jak flutikazon i mometazon powinny być brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek;</li> <li>• GKS donosowe o dużej biodostępności jak betametazon nie są rekomendowane w leczeniu dzieci z alergicznym nieżytem nosa ze względu na wpływ na wzrost dzieci (ocena B, poziom 1++);</li> <li>• GKS doustne i depot nie powinny być podawane dzieciom z alergicznym nieżytem nosa ze względu na wpływ na rozwój (ocena A, poziom 1+);</li> <li>• antagoniści receptora H1 II generacji jak: cetyryzyna, lewocetyryzyna i loratadyna powinny być brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dzieci (ocena A, poziom 1+);</li> <li>• donosowy roztwór soli morskiej jest rekomendowany u dzieci w celu oczyszczenia nosa przed jedzeniem lub spaniem (GPP);</li> <li>• podjęzykowa immunoterapia powinna być brana pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu dzieci powyżej 5 roku życia, u których obserwuje się słabą kontrolę objawów alergicznego nieżyty nosa pomimo stosowania leczenia w maksymalnym wymiarze lub w przypadku gdy leki nie mogą lub nie są przyjmowane (ocena A, poziom 1++).</li> </ul>
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Jarzab Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii</b>	„W leczeniu ANN rekomenduje się leczenie miejscowe: kortykoidy i leki antyhistaminowe, a w leczeniu pokrzywek wyższe dawki leków antyhistaminowych (4x), leki antyleukotrienowe, systemowe kortykoidy, cyklosporynę, dapson, amalizumab (1,5). Nie wydaje się, aby w w/w wskazaniach celowa była obserwacja chorego bez aktywnego leczenia. Niesedatywne leki antyhistaminowe można określić jako leki z wyboru w leczeniu doustnym.”	„Być może oceniane leki zastąpią inne leki antyhistaminowe szczególnie te o działaniu sedatywnym, chociaż ta cecha może być korzystna w części przypadków pokrzywek. Trzeba zaznaczyć także osobnicze różnice w odpowiedzi na poszczególne grupy leków antyhistaminowych.”	„Wydaje się, że najtańszą opcją jest stosowanie najtańszego na rynku leku antyhistaminowego najlepiej bez działania sedatywnego(ANN)”.	„W przypadku ANN sugerowane są kortykoidy stosowane miejscowo, (o ile brak przeciwwskazań czy powikłań). Podaje się prawdopodobnie większą skuteczność GSK donosowych w sezonowym i całorocznym ANN u dorosłych i dzieci niż leków antyhistaminowych.”	„Leki antyhistaminowe drugiej generacji”

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cetirizinum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	10,8	11,45	15,24	15,24	30%	4,57
Cetirizinum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	7,24	7,67	10,46	10,16	30%	3,35
Cetirizinum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	10,8	11,45	15,24	15,24	30%	4,57

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

Cetirizinum	Amertil, tabl. powl., 10 mg	20 tabl.	6,48	6,87	9,66	9,66	30%	2,9
Cetirizinum	Amertil, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	10,8	11,45	15,24	15,24	30%	4,57
Cetirizinum	CetAlergin, tabl. powl., 10 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	7,78	8,25	11,04	10,16	30%	3,93
Cetirizinum	Cetigran, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	9,72	10,3	13,94	13,94	30%	4,18
Cetirizinum	Letizen, tabl. powl., 10 mg	20 tabl.	7,37	7,81	10,6	10,16	30%	3,49
Cetirizinum	Zyrtec, tabl. powl., 10 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	10,42	11,05	13,84	10,16	30%	6,73
Cetirizinum	Zyrtec, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	16,2	17,17	20,96	15,24	30%	10,29
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	20 tabl.	13,39	14,19	16,98	10,16	30%	9,87
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	16,47	17,46	21,1	14,22	30%	11,15
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	17,65	18,71	22,5	15,24	30%	11,83
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	16,47	17,46	21,1	14,22	30%	11,15
Levocetirizini dihydrochloridum	Votrezin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	16,09	17,06	20,7	14,22	30%	10,75
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal, tabl. powl., 5 mg	7 tabl.	8,1	8,59	9,65	3,56	30%	7,16
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	27,43	29,08	32,72	14,22	30%	22,77
Levocetirizini dihydrochloridum	Zenaro, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	18,77	19,9	23,54	14,22	30%	13,59
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	31,32	33,2	38,91	28,45	30%	19
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	17,82	18,89	22,53	14,22	30%	12,58
Loratadinum	Aleric, tabl. , 10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	15,98	16,94	20,73	15,24	30%	10,06
Loratadinum	Aleric, tabl. , 10 mg	60 tabl.	24,84	26,33	32,26	30,48	30%	10,92
Loratadinum	Claritine, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	25,92	27,48	31,26	15,24	30%	20,59
Loratadinum	Flonidan, tabl. , 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	26,87	28,48	34,41	30,48	30%	13,07
Loratadinum	Flonidan, tabl. , 10 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	40,31	42,73	50,38	45,72	30%	18,38
Loratadinum	Flonidan, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	16,2	17,17	20,96	15,24	30%	10,29
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl. , 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	26,42	28,01	33,95	30,48	30%	12,61
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl. , 10 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	40,31	42,73	50,38	45,72	30%	18,38
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	17,39	18,43	22,21	15,24	30%	11,54
Loratadinum	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 kaps. (2 blist.po 15 szt.)	17,02	18,04	21,83	15,24	30%	11,16

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

**Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru**

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy
loratadyna (będąca prekursorem analizowanej substancji czynnej)	Wybór wyżej wymienionych preparatów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wszystkie wybrane komparatory są obecnie refundowane ze środków publicznych w Polsce (wszystkie produkty lecznicze zawierające substancje: loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, w postaci tabletek lub kapsulek, znajdują się we wspólnej grupie limitowej 207.1 „Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne” i są refundowane „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”, poziom odpłatności pacjenta: 30%), są zalecane w obowiązujących wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych), są szeroko wykorzystywane na polskim rynku farmaceutycznym w analizowanych wskazaniach jak również cechują je podobne właściwości farmakologiczne i analogiczne jak technologia wnioskowana wskazania do stosowania.
cetyryzyna (będąca cząsteczką prekursorową dla lewocetyryzyny)	
lewocetyryzyna (wykazująca, podobnie jak desloratadyna, liczne dodatkowe efekty pozareceptorowe)	

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

**Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne**

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Passalacqua et al., 2004 Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. <b>Podtyp badania:</b> IIA, <i>non-inferiority</i> . <b>Ośrodki:</b> Ośrodek kliniczny we Włoszech <b>Ocena w skali Jadad:</b> 5 GRADE: średnia	<u>Okres leczenia:</u> 24 godziny jednym z leków, 7 dni przerwy, 24 godziny drugim z leków. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny	desloratadyna 5 mg w pojedynczej dawce lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej	Populacja pacjentów w wieku od 15 do 65 roku życia z rozpoznaniem okresowego (sezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od $\geq 2$ lat i objawowym stadium choroby w momencie włączenia do badania. <b>Liczebność populacji ogółem:</b> N=23 <b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w pojedynczej dawce (n=23). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=23) (okres wymywania: 7 dni). <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania oraz w okresie wymywania.	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany nasilenia objawów alergicznych (nosowych/ocznych) oceniane za pomocą wskaźnika rTSS (ang. <i>relative Total Symptom Score</i>) w czasie 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku [główny punkt badania],</li> <li>zmiany nasilenia alergicznych skórnych reakcji indukowanych działaniem histaminy podanej w punktowym teście skórnym przed przyjęciem pojedynczej dawki leku oraz 2 i 24 godziny po przyjęciu leku,</li> </ul> profil bezpieczeństwa (nie raportowano jednak wystąpienia żadnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem).
Day et al., 2004 Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. <b>Podtyp badania:</b> IIA, <i>non-inferiority</i> . <b>Ośrodki:</b> Ośrodek kliniczny w Kanadzie <b>Ocena w skali Jadad:</b> 4 GRADE: średnia	<u>Okres leczenia:</u> 2 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 2 dni (skuteczność kliniczna) oraz do 7 dni od przyjęcia dawki (profil bezpieczeństwa).	desloratadyna w dawce pojedynczej 5 mg lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej placebo	Populacja pacjentów w wieku 16 i więcej lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa występującym przez $\geq 2$ ostatnie sezony. <b>Liczebność populacji ogółem:</b> N=373 <b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana:</u> desloratadyna w dawce pojedynczej 5 mg (n=140). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=141). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=92). Następnie kontrolowana	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany nasilenia objawów alergicznych (11 objawów nosowych/ocznych) oceniane za pomocą wskaźnika MSC (ang. <i>Major Symptom Complex</i>) i mierzone w 3 okresach: od godziny 10 rano do 3 popołudniu w dniu 1. (okres 1.) [główny punkt badania], od godziny 8:30 rano do 10 rano w dniu 2. (Oceniane punkty końcowe okres 2.) oraz od godziny 10 rano do 2:30 popołudniu w dniu 2. (okres 3.),</li> </ul> częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

			<p>ekspozycja na ściśle określone stężenie pyłku ambrozji podawanego za pomocą komory alergenowej przez okres 7 oraz 6 godzin w czasie dwóch kolejnych dni.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Brak możliwości stosowania określonych leków w czasie badania.</p>	
<p>Ciprandi et al., 2004</p> <p>Wieloośrodkowe, pilotażowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p><b>Podtyp badania:</b> IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p><b>Ośrodki:</b> Ośrodki kliniczne we Włoszech</p> <p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 3</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie</p>	<p>desloratadyna 5 mg/dobę</p> <p>lewocetyryzyna 5 mg/dobę</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku &gt;18 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od <math>\geq 2</math> lat.</p> <p><b>Liczebność populacji ogółem:</b></p> <p>N=30</p> <p><b>Schemat podania:</b></p> <p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=10).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=10)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=10).</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany nasilenia 5 objawów nosowych oceniane za pomocą wskaźnika TSS [główny punkt badania],</li> <li>• zmiany drożności nosa oceniane za pomocą rynomanometrii,</li> </ul> <p>zmiany stężenia eozynofiliów i cytokin w wydzielinie nosowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre lub przewlekłe infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 30 dni,</li> <li>• anatomiczne deformacje przegród nosowych,</li> <li>• stosowanie antybiotyków lub donosowych lub systemowych kortykosteroidów w czasie ostatnich 4 tygodni,</li> </ul> <p>ciąża lub okres karmienia piersią</p>
<p><b>Deruaz 2004</b></p> <p>Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 godziny.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.</p>	<p>desloratadyna 5 mg w dawce pojedynczej</p> <p>lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=24).</p>	<p>24 pacjentów w wieku 18-60 lat z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.</p> <p>Czynnik indukujący alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: pyłki traw.</p> <p>Analizowana populacja: ITT.</p> <p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=24).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=24).</p> <p>Leki podano na 4 godziny przed wykonaniem donosowych prób prowokacyjnych z wykorzystaniem roztworu alergenu (pyłki traw) o różnych stężeniach (okres wymywania: 7 dni).</p> <p>Brak możliwości stosowania leków mogących zaburzać wyniki w czasie badania (doustne/donosowe leki przeciwhistaminowe, steroidy, leki przeciwdepresyjne działające na receptor H1).</p>	<p>- różnice w zakresie stężenia alergenu nie powodującego istotnego pogorszenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (łącznie) [główny punkt badania],</p> <p>- zmiany nasilenia objawów, takich jak: świąd oraz niedrożność nosa w czasie 10 minut po wykonaniu próby prowokacyjnej oceniane w 10-stopniowej wizualnej skali analogowej (VAS).</p>
<p><b>Ciprandi et al., 2005</b></p> <p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od <math>\geq 2</math> lat, z objawami nosowymi od <math>\geq 2</math> tygodni.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=10).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=10).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS, zmiany przepływu nosowego (rynanometria), zmiany stężenia markerów reakcji alergicznej w wydzielinie nosa.</p>



## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

<p><b>Bocşan 2011</b> Jednoośrodkowe badanie RCT, przeprowadzone w grupach równoległych (brak danych dotyczących zamaskowania próby). Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>Analizowana populacja: ITT 79 pacjentów w średnim wieku 30,44 ± 9,90 lat, rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w oparciu o aktualnie obowiązujące wytyczne. Czynnik indukujący alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: alergeny środowiskowe, nie podano dokładnie jakie (w domu i na zewnątrz). Analizowana populacja: ITT.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=39). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=40). Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania.</p>	<p>- zmiany nasilenia objawów nosowych /ocznych (4/1) oceniane za pomocą wskaźnika TSS, - zmiany cytokin (IL-4, IL-8) w surowicy krwi. W badaniu brak informacji o głównym punkcie końcowym badania.</p>
<p><b>Lee 2004</b> Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 godziny. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny (dla pierwszorzędowego punktu końcowego - 60 minut po próbie prowokacyjnej).</p>	<p>16 pacjentów w średnim wieku 38 ± 4 lat, z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Czynnik indukujący alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: brak szczegółowych informacji. Analizowana populacja: ITT.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=16) <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=16). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg w dawce pojedynczej (n=16). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=16). Następnie donosowa próba prowokacyjna za pomocą cyklicznego monofosforanu adenozy (AMP). Brak możliwości stosowania innych leków w trakcie badania.</p>	<p>- zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos (ang. <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i>; PNIF) po upływie 60 minut od prowokacji [główny punkt badania].</p>
<p>Layton et al., 2006 Nierandomizowane, retrospektywne z grupami równoległymi badanie kohortowe. <b>Podtyp badania:</b> IIIC <b>Ośrodki:</b> Ośrodki kliniczne w Wielkiej Brytanii <b>Ocena w skali NOS:</b> wysoka GRADE: średnia</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 1 miesiąc. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc.</p>	<p>Populacja pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. <b>Liczebność populacji ogółem:</b> N=24 195 <b>Schemat podania:</b></p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna (n=11 828). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna (n=12 367). <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.</p>	<p>występowanie sedacji i/lub senności.</p>
<p><b>Staevska et al., 2010</b> Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku 19-67 lat z przewlekłą pokrzywką nieodpowiadającą na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji, z objawami od ≥6 tygodni o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, zmiany widoczne ≥3 razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna w początkowej dawce 5 mg/dobę (n=40). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna w początkowej dawce 5 mg/dobę (n=40). W obu grupach dawki leków zwiększono do: 10 mg, 20 mg/dobę w odstępach co tygodniowych. W 3. tygodniu możliwa była zmiana leczenia na alternatywne w dawce 20 mg/dobę.</p>	<p>ocena dyskomfortu związanego z objawami w skali VAS, zmiany nasilenia bąbli pokrzywkowych, stopień ustąpienia objawów, ocena jakości życia w skali CU-Q2oL, profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Potter et al., 2009 [NCT00264303]</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥18 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami trwającymi ≥6 tygodni w czasie ostatnich 3 miesięcy, zmiany widoczne ≥3 razy w tygodniu.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=448). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=438).</p>	<p>zmiany nasilenia świądu i czas trwania świądu w czasie ostatnich 24 godzin, zmiany nasilenia objawów chwilowych – liczba i wielkość bąbli, ocena jakości życia w skali DLQI, wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, ogólna ocena zadowolenia z leczenia, profil bezpieczeństwa.</p>

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

		Analizowana populacja: ITT		
<b>Hong et al. 2010</b> Abstrakt wielośrodowego badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Analizowana populacja: na	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=31). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=33).	odpowiedź na leczenie oceniana w skali 5-stopniowej, ryzyko wystąpienia sennosci/sedacji oceniane w odpowiednich skalach.
<b>Bousquet et al., 2009 NCT00406783</b> Wielośrodowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .		Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, rozpoznanym od $\geq 2$ lat (zgodnie z wytycznymi ARIA). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=276). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=271).	zmiany nasilenia 5 objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSSS (ang. <i>total symptom score</i> ) w czasie ostatnich 24 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), odpowiedź na leczenie, zmiany nasilenia objawów w skali VAS, ocena jakości życia.
<b>Meltzer et al., 2006</b> Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .		Pacjenci w wieku od 18 do 60 lat z objawowym, okresowym (sezonowym) zapaleniem błony śluzowej nosa o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=108). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=110).	zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), zmiany przepływu nosowego - rynomanometria, ocena jakości życia w skali RQLQ.
<b>Pradaliere et al., 2007</b> Wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .		Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=234). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=249).	ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
<b>Salmun et al., 2002</b> Wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .		Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat (pyłki traw, drzew). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 2,5; 5; 7,5; 10 lub 20 mg/dobę (5 mg/dobę, n=172). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=174).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach rannych, profil bezpieczeństwa.
<b>Nayak et al., 2001</b> Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=172). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=174).	zmiany nasilenia niedrożności nosa, zmiany nasilenia innych objawów alergicznych; nosowych i ocznych, profil bezpieczeństwa.
<b>Demoly et al., 2009</b> Wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat (pyłek cyprysu). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=113). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=111).	ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiana przepływu nosowego, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
<b>Raphael et al., 2006</b> Wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień. <u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień w sezonie jesiennym.	Pacjenci w wieku 12-65 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (pyłki roślin zielnych). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=43). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=43).	zmiany nasilenia objawów nosowych ocenianych za pomocą wskaźnika TNSS oraz objawów ogólnych w skali TSS w czasie 24 godzin, profil bezpieczeństwa.
<b>Berger et al., 2006</b> Wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.	<u>Okres leczenia:</u> 15 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 15 dni.	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=290). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=144).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach rannych, profil bezpieczeństwa.

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .		lat. Analizowana populacja: ITT/ PPA dla określonych punktów końcowych		
<b>Bachert et al., 2009</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku 12-70 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=242). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=245).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa.
<b>Bachert et al., 2009</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku 12-70 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=242). <u>Grupa kontrolna:</u> bilastyna 20 mg/dobę (n=233).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa
<b>Bousquet et al., 2010, Zuberbier et al., 2009, NCT00405964</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni (ocena skuteczności także dla pierwszych 4 tygodni).	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat zgodnie z kryteriami ARIA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=360). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=356).	zmiany nasilenia 5 objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz objawów chwilowych (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), odpowiedź na leczenie, zmiany nasilenia objawów w skali VAS, ocena jakości życia, profil bezpieczeństwa.
<b>Kim et al., 2006</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z przewlekłym (całorocznym) zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=591). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=588).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), zmiany przepływu nosowego, profil bezpieczeństwa.
<b>Simons et al., 2003</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z objawowym przewlekłym (całorocznym) zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=337). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=339).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych w godzinach porannych, ocena nasilenia niedrożności nosa, profil bezpieczeństwa.
<b>Holmberg et al., 2009</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Pacjenci w wieku 18-65 lat z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów po ekspozycji na alergen. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=293). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=291).	zmiany nasilenia niedrożności nosa, ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiany nasilenia objawów ogólnych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, a także indywidualnych objawów nosowych i ocznych ocenianych w godzinach porannych i wieczornych, profil bezpieczeństwa.
<b>Monroe et al., 2003</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni (ocena skuteczności także w 2. dniu oraz po 1. tygodniu leczenia).	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami od $\geq 6$ tygodni o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, zmiany widoczne $\geq 3$ razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=116). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=110).	zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 12 godzin, (ocena w godzinach porannych i wieczornych), wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
<b>Ring et al., 2001</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	Pacjenci w wieku 12-79 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami od $\geq 6$ tygodni ze spodziewanym	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=95). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=95).	zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych (ocena w godzinach porannych i wieczornych), wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, odpowiedź na leczenie, profil

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

		pogorszeniem, zmiany widoczne $\geq 3$ razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT		bezpieczeństwa.
<b>Grob et al., 2008</b> <b>Ortonne et al., 2007</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami trwającymi od $\geq 3$ tygodni oraz ze świądem i bąblami trwającymi przez $\geq 6$ tygodni, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=65). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=72).	ocena jakości życia w skali DLQI oraz <i>VO-Dermato</i> , wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, zmiany nasilenia objawów w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych (ocena w godzinach porannych i wieczornych), profil bezpieczeństwa.
<b>Wilson et al., 2002</b> Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie + 7-10 dni okresu wymywania.	Pacjenci w średnim wieku $32 \pm 1,6$ lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=49). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg/dobę (n=49).	zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos (PNIF), zmiany nasilenia objawów ogólnych i indywidualnych nosowych (TNSS), a także ogólnych objawów ocznych oceniane w godzinach porannych i wieczornych, profil bezpieczeństwa.
<b>Frolund et al., 1990</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 3 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.	Pacjenci w wieku 18-65 lat z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz okresowymi lub ciągłymi objawami nosowymi od $\geq 1$ roku. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=48). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=38).	zmiany nasilenia 4 objawów nosowych i objawów ocznych w ciągu dnia, zmiana nasilenia niedrożności nosa, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
<b>Del Carpio et al., 1989</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 14$ lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=102).	zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS oraz objawów nosowych i ocznych, profil bezpieczeństwa.
<b>Hong, 1988</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, określonym jako katar sienny (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=22). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=21).	czas rozpoczęcia działania przeciwhistaminowego, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, profil bezpieczeństwa.
<b>Kaiser et al., 2009</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień. <u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień.	Pacjenci w wieku 12-60 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: analiza <i>post-hoc</i> .	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=357). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=119).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych/wieczornych w dniu 2. oraz 3., profil bezpieczeństwa.
<b>Van Cauwenberge et al., 2000</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.	Pacjenci w wieku 12-75 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=328). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=225).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych/wieczornych, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa.
<b>Dubertret et al., 1999</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (z	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=79). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=80).	zmiany nasilenia objawów (świądu, liczby i wielkości bąbli) w skali TSS, liczba epizodów pokrzywki/tydzień, ocena nasilenia świądu w skali VAS,

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .		obrzękiem naczynioruchowym lub bez), z objawami od $\geq 6$ tygodni, zmiany widoczne $\geq 2$ razy w tygodniu w przypadku braku leczenia. Analizowana populacja: ITT		profil bezpieczeństwa.
<b>Anuradha et al., 2010</b> Jednośrodkowe badanie RCT bez zamaskowania próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Pacjenci w wieku 12-60 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=30). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=30).	zmiany nasilenia objawów (świądu, liczby i wielkości bąbli, liczby oddzielnych epizodów pokrzywki) w skali TSS oraz zmiany nasilenia objawów indywidualnych, zmiany stężenia markerów reakcji alergicznej, profil bezpieczeństwa.
<b>Lockey et al., 1996</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku 12-70 lat z objawowym, okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat (pyłki ambrozji). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=105).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS (ocena po 1. oraz po 2. tygodniu leczenia), ogólna ocena satysfakcji z leczenia, konieczność zastosowania leków ratunkowych, profil bezpieczeństwa.
<b>Noonan et al., 2003</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku 18-65 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=105).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin, ocena jakości życia w skali RQLQ, ogólna ocena skuteczności leczenia przez pacjentów oraz lekarzy, profil bezpieczeństwa.
<b>Kuna et al., 2009</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku 12-70 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT/ dodatkowo PPA dla określonych punktów końcowych	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=227). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=225).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin oraz chwilowe objawy nosowe i oczne w godzinach porannych/wieczornych, profil bezpieczeństwa.
<b>Howarth et al., 1999</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku 12-65 lat z objawowym okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT/ dodatkowo PPA	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=207). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=201).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 oraz 24 godzin oraz chwilowe objawy nosowe i oczne w godzinach porannych, profil bezpieczeństwa.
<b>Hampel et al., 2003</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku $>12$ lat z objawowym okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od $\geq 2$ lat o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=247). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg/dobę (n=248).	zmiany nasilenia objawów (łącznie: objawy nosowe i oczne) w czasie ostatnich 24 godzin oraz objawów chwilowych w godzinach porannych oceniane za pomocą wskaźników TSS, nasilenie senności oraz funkcjonowanie psychofizyczne oceniane w skali VAS, profil bezpieczeństwa.
<b>Breneman et al., 1995</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z epizodycznymi objawami od $\geq 6$ tygodni oraz objawami wymagającymi	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=62). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=63).	zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli, czas utrzymywania się bąbli w czasie ostatnich 24 godzin oceniane codziennie oraz w odstępach cotygodniowych, ogólna ocena skuteczności leczenia dokonywana przez lekarzy, wycofanie z badania z powodu braku skuteczności leczenia,

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

		leczenia farmakologicznego w czasie ostatniego tygodnia. Analizowana populacja: ITT		profil bezpieczeństwa.
<p><b>Breneman et al., 1996</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z epizodycznymi objawami od <math>\geq 6</math> tygodni oraz objawami występującymi tuż przed włączeniem do badania. Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=60). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=65).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 24 godzin oceniane codziennie oraz w odstępach cotygodniowych, ogólna ocena skuteczności leczenia dokonywana przez lekarzy, profil bezpieczeństwa.</p>

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

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

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

- Medline – dostęp przez PubMed,
- Embase<sup>®</sup>,
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR),
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),
- European Medicines Agency (EMA),
- Health Canada.

Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach PubMed, Cochrane, Embase w dniach 15.01.2013 – 18.01.2013 (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja	chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania analizowanego produktu leczniczego dodatkowo uwzględniono również badania kliniczne odnoszące się do pacjentów z atopią (ogółem), w których bezpośrednio porównywano interwencję wnioskowaną z wybranymi komparatorami,
Interwencja	stosowanie produktu leczniczego Hitaxa <sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki)
Komparatory	loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna (refundowane technologie opcjonalne)
Punkty końcowe	efekty terapeutyczne (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

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

	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,
<b>Typ badań</b>	randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowili pacjenci (zarówno młodzież powyżej 12 roku życia, jak i dorośli) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub z pokrzywką; dodatkowo uwzględniono również badania kliniczne odnoszące się do pacjentów z atopią (ogółem), w których bezpośrednio porównywano interwencję wnioskowaną z wybranymi komparatorami,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) względem wybranych komparatorów: loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny w analizowanych wskazaniach,
- w przypadku braku badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) z wybranymi refundowanymi technologiami opcjonalnymi do analizy włączono badania bezpośrednio porównujące zastosowanie desloratadyny z komparatorem wspólnym dla badań dotyczących podawania loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny w analizowanych wskazaniach klinicznych (porównanie pośrednie); jeśli przeprowadzenie porównania pośredniego również nie będzie możliwe planowano przeprowadzenie porównania mającego na celu przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do wnioskowanej technologii oraz refundowanych technologii opcjonalnych w analizowanych wskazaniach - postępowanie zgodne z zapisem Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, badania bez grupy kontrolnej, obserwacyjne), ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.



### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

#### **Desloratadyna vs Levocetyryzyna**

W procesie wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne dotyczące pacjentów z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa: Passalacqua 2004, Day JH 2004, Ciprandi 2004, Deruaz 2004, 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa tj.: Ciprandi 2005, Bocsan 2011, Lee 2004, 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące pacjentów z przewlekłą pokrzywką w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką: Staevska 2010 lub z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną: Potter 2009 oraz Analiza porównawcza skuteczności klinicznej 2013, Hong 2010 (abstrakt).

#### **Desloratadyna vs Loratadyna**

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do loratadyny stosowanych we wskazaniach: zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka.

W ramach przeprowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano dwa potencjalne komparatory wspólne, które mogą zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego: placebo (w przypadku obu rodzajów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) oraz feksofenadyna (w przypadku okresowego alergicznego zapaleniem błony śluzowej nosa). Ostatecznie odstąpiono jednak od przeprowadzenia porównania pośredniego przez feksofenadynę m.in. ze względu na różnice w dawkowaniu feksofenadyny

W przypadku populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa do porównania pośredniego włączono badania: Meitzer 2006, Berger 2006, (desloratadyna vs placebo) oraz Del Carpio 1988, Hong 1988, Van Cauwenberge 2000 (Loratadyna vs placebo),

Z kolei w przypadku populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa do porównania pośredniego przez placebo włączono badania: Bousquet 2010, Simons 2003, Holmberg 2009 (desloratadyna vs placebo) oraz Frølund 1990 (loratadyna placebo).

W przypadku populacji pacjentów z pokrzywką do porównania pośredniego przez placebo włączono badania: Monroe 2003, Ring 2001, Ortonne 2007, (desloratadyna vs placebo) oraz Dubertret 1999 (loratadyna vs placebo),

#### **Desloratadyna vs Cetyryzyna**

W procesie przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do cetyryzyny stosowanych we wskazaniach: zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka.

W ramach porównania pośredniego w przypadku okresowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa poprzez komparatory wspólne do analizy włączono badania: poprzez placebo Meltzer 2006, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009, (desloratadyna vs placebo) oraz Lockey 1996, Noonan 2003, Kuna 2009, (cetyryzyna vs placebo); poprzez bilastynę: Bachert 2009 (desloratadyna vs bilastyna) oraz Kuna 2009 (cetyryzyna vs bilastyna).

W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych po stronie cetyryzyny, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim. W związku z powyższym przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez

wspólny komparator w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, jest na chwilę obecną nie możliwe.

W ramach porównania pośredniego w przypadku pokrzywki przez wspólny komparator – placebo- do analizy włączono badania Monroe 2003, Ring 2001, Grob 2008 –Ortonne 2007 (desloratadyna vs placebo) oraz Breneman 1995 (cetyryzyna vs placebo).

**Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Passalacqua et al., 2004 Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. <b>Podtyp badania:</b> IIA, <i>non-inferiority</i>. <b>Ośrodk:</b> Ośrodek kliniczny we Włoszech <b>Ocena w skali Jadad:</b> 5 GRADE: średnia</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 godziny jednym z leków, 7 dni przerwy, 24 godziny drugim z leków. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny</p>	<p>desloratadyna 5 mg w pojedynczej dawce lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku od 15 do 65 roku życia z rozpoznaniem okresowego (sezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od <math>\geq 2</math> lat i objawowym stadium choroby w momencie włączenia do badania. <b>Liczebność populacji ogółem:</b> N=23 <b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w pojedynczej dawce (n=23). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=23) (okres wymywania: 7 dni). <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania oraz w okresie wymywania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany nasilenia objawów alergicznych (nosowych/ocznych) oceniane za pomocą wskaźnika rTSS (ang. <i>relative Total Symptom Score</i>) w czasie 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku [główny punkt badania],</li> <li>• zmiany nasilenia alergicznych skórnych reakcji indukowanych działaniem histaminy podanej w punktowym teście skórnym przed przyjęciem pojedynczej dawki leku oraz 2 i 24 godziny po przyjęciu leku,</li> </ul> <p>profil bezpieczeństwa (nie raportowano jednak wystąpienia żadnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem).</p>
<p>Day et al., 2004 Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. <b>Podtyp badania:</b> IIA, <i>non-inferiority</i>. <b>Ośrodk:</b> Ośrodek kliniczny w Kanadzie <b>Ocena w skali Jadad:</b> 4 GRADE: średnia</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 2 dni (skuteczność kliniczna) oraz do 7 dni od przyjęcia dawki (profil bezpieczeństwa).</p>	<p>desloratadyna w dawce pojedynczej 5 mg lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej placebo</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 16 i więcej lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa występującym przez <math>\geq 2</math> ostatnie sezony. <b>Liczebność populacji ogółem:</b> N=373 <b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana:</u> desloratadyna w dawce pojedynczej 5 mg (n=140). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=141). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=92). Następnie kontrolowana ekspozycja na ściśle określone stężenie pyłku ambrozji podawanego za pomocą komory alergenowej przez okres 7 oraz 6 godzin w czasie dwóch kolejnych dni. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania określonych leków w czasie badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany nasilenia objawów alergicznych (11 objawów nosowych/ocznych) oceniane za pomocą wskaźnika MSC (ang. <i>Major Symptom Complex</i>) i mierzone w 3 okresach: od godziny 10 rano do 3 popołudniu w dniu 1. (okres 1.) [główny punkt badania], od godziny 8:30 rano do 10 rano w dniu 2. (Oceniane punkty końcowe okres 2.) oraz od godziny 10 rano do 2:30 popołudniu w dniu 2. (okres 3.),</li> <li>• częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.</li> </ul>
<p>Ciprandi et al., 2004 Wieloośrodkowe, pilotażowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. <b>Podtyp badania:</b> IIA, <i>non-inferiority</i>. <b>Ośrodk:</b> Ośrodki kliniczne we Włoszech <b>Ocena w skali Jadad:</b> 3 GRADE: średnia</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie</p>		<p>Populacja pacjentów w wieku <math>&gt;18</math> lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od <math>\geq 2</math> lat. <b>Liczebność populacji ogółem:</b> N=30 <b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=10). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=10) <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=10). <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany nasilenia 5 objawów nosowych oceniane za pomocą wskaźnika TSS [główny punkt badania],</li> <li>• zmiany drożności nosa oceniane za pomocą rynomanometrii,</li> <li>• zmiany stężenia eozynofili w wydzielinie nosowej.</li> <li>• ostre lub przewlekłe infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 30 dni,</li> <li>• anatomiczne deformacje przegrod nosowych,</li> </ul>

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie antybiotyków lub donosowych lub systemowych kortykosteroidów w czasie ostatnich 4 tygodni, ciąży lub okres karmienia piersią</li> </ul>
<p><b>Deruaz 2004</b> Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 godziny. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.</p>	<p>24 pacjentów w wieku 18-60 lat z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Czynnikiem indukującym zapalenie błony śluzowej nosa: pyłki traw. Analizowana populacja: ITT.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=24). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=24). Leki podano na 4 godziny przed wykonaniem donosowych prób prowokacyjnych z wykorzystaniem roztworu alergenu (pyłki traw) o różnych stężeniach (okres wymywania: 7 dni). Brak możliwości stosowania leków mogących zaburzać wyniki w czasie badania (doustne/donosowe leki przeciwhistaminowe, steroidy, leki przeciwdepresyjne działające na receptor H1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- różnice w zakresie stężenia alergenu nie powodującego istotnego pogorszenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (łącznie) [główny punkt badania],</li> <li>- zmiany nasilenia objawów, takich jak: świąd oraz niedrożność nosa w czasie 10 minut po wykonaniu próby prowokacyjnej oceniane w 10-stopniowej wizualnej skali analogowej (VAS).</li> </ul>
<p><b>Ciprandi et al.,</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od <math>\geq 2</math> lat, z objawami nosowymi od <math>\geq 2</math> tygodni. Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=10). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=10).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS, zmiany przepływu nosowego (rynomanometria), zmiany stężenia markerów reakcji alergicznej w wydzielinie nosa.</p>
<p><b>Bocşan 2011</b> Jednoośrodkowe badanie RCT, przeprowadzone w grupach równoległych (brak danych dotyczących zamaskowania próby). Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>79 pacjentów w średnim wieku <math>30,44 \pm 9,90</math> lat, rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w oparciu o aktualnie obowiązujące wytyczne. Czynnikiem indukującym zapalenie błony śluzowej nosa: alergeny środowiskowe, nie podano dokładnie jakie (w domu i na zewnątrz). Analizowana populacja: ITT.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=39). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=40). Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany nasilenia objawów nosowych /ocznych (4/1) oceniane za pomocą wskaźnika TSS,</li> <li>- zmiany cytokin (IL-4, IL-8) w surowicy krwi.</li> </ul> <p>W badaniu brak informacji o głównym punkcie końcowym badania.</p>
<p><b>Lee 2004</b> Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 godziny. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny (dla pierwszo-rzędowego punktu końcowego - 60 minut po próbie prowokacyjnej).</p>	<p>16 pacjentów w średnim wieku <math>38 \pm 4</math> lat, z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Czynnikiem indukującym zapalenie błony śluzowej nosa: brak szczegółowych informacji. Analizowana populacja: ITT.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=16) <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=16). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg w dawce pojedynczej (n=16). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=16). Następnie donosowa próba prowokacyjna za pomocą cyklicznego monofosforanu adenozy (AMP). Brak możliwości stosowania innych leków w trakcie badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos (ang. <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i>; PNIF) po upływie 60 minut od prowokacji [główny punkt badania].</li> </ul>
<p>Layton et al., 2006 Nierandomizowane, retrospektywne z grupami równoległymi. badanie kohortowe. <b>Podtyp badania:</b> IIIC <b>Ośrodki:</b> Ośrodki kliniczne w Wielkiej Brytanii</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 1 miesiąc. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc.</p>	<p>Populacja pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. <b>Liczebność populacji ogółem:</b> N=24 195 <b>Schemat podania:</b></p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna (n=11 828). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna (n=12 367). <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.</p>	<p>występowanie sedacji i/lub senności.</p>

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

Ocena w skali <b>NOS:</b> wysoka GRADE: średnia				
<p><b>Staevska et al., 2010</b> Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku 19-67 lat z przewlekłą pokrzywką nieodpowiadającą na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji, z objawami od <math>\geq 6</math> tygodni o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, zmiany widoczne <math>\geq 3</math> razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna w początkowej dawce 5 mg/dobę (n=40). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna w początkowej dawce 5 mg/dobę (n=40). W obu grupach dawki leków zwiększono do: 10 mg, 20 mg/dobę w odstępach co tygodniowych. W 3. tygodniu możliwa była zmiana leczenia na alternatywne w dawce 20 mg/dobę.</p>	<p>ocena dyskomfortu związanego z objawami w skali VAS, zmiany nasilenia bąbli pokrzywkowych, stopień ustąpienia objawów, ocena jakości życia w skali CU-Q2oL, profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Potter et al., 2009, [NCT00264303]</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami trwającymi <math>\geq 6</math> tygodni w czasie ostatnich 3 miesięcy, zmiany widoczne <math>\geq 3</math> razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=448). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=438).</p>	<p>zmiany nasilenia świądu i czas trwania świądu w czasie ostatnich 24 godzin, zmiany nasilenia objawów chwilowych – liczba i wielkość bąbli, ocena jakości życia w skali DLQI, wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, ogólna ocena zadowolenia z leczenia, profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Hong et al. 2010</b> Abstrakt wieloośrodkowego badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Analizowana populacja: na</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=31). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=33).</p>	<p>odpowiedź na leczenie oceniana w skali 5-stopniowej, ryzyko wystąpienia senności/sedacji oceniane w odpowiednich skalach.</p>
<p><b>Bousquet et al., 2009, NCT00406783</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p>		<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, rozpoznanym od <math>\geq 2</math> lat (zgodnie z wytycznymi ARIA). Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=276). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=271).</p>	<p>zmiany nasilenia 5 objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika T5SS (ang. <i>total symptom score</i>) w czasie ostatnich 24 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), odpowiedź na leczenie, zmiany nasilenia objawów w skali VAS, ocena jakości życia.</p>
<p><b>Meltzer et al., 2006</b> Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p>		<p>Pacjenci w wieku od 18 do 60 lat z objawowym, okresowym (sezonowym) zapaleniem błony śluzowej nosa o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, rozpoznanym od <math>\geq 2</math> lat. Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=108). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=110).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), zmiany przepływu nosowego - rynomanometria, ocena jakości życia w skali RQLQ.</p>
<p><b>Pradaliere et al., 2007</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA,</p>		<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od <math>\geq 2</math> lat (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=234). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=249).</p>	<p>ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.</p>

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

<i>superiority.</i>				
<b>Salmun et al., 2002</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority.</i>		Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat (pyłki traw, drzew). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 2,5; 5; 7,5; 10 lub 20 mg/dobę (5 mg/dobę, n=172). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=174).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach rannych, profil bezpieczeństwa.
<b>Nayak et al., 2001</b> Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority.</i>	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=172). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=174).	zmiany nasilenia niedrożności nosa, zmiany nasilenia innych objawów alergicznych; nosowych i ocznych, profil bezpieczeństwa.
<b>Demoly et al., 2009</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority.</i>	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat (pyłek cyprysu). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=113). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=111).	ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiana przepływu nosowego, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
<b>Raphael et al., 2006</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority.</i>	<u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień. <u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień w sezonie jesiennym.	Pacjenci w wieku 12-65 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (pyłki roślin zielnych). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=43). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=43).	zmiany nasilenia objawów nosowych ocenianych za pomocą wskaźnika TNSS oraz objawów ogólnych w skali TSS w czasie 24 godzin, profil bezpieczeństwa.
<b>Berger et al., 2006</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority.</i>	<u>Okres leczenia:</u> 15 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 15 dni.	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT/PPA dla określonych punktów końcowych	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=290). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=144).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach rannych, profil bezpieczeństwa.
<b>Bachert et al., 2009</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority.</i>	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku 12-70 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=242). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=245).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa.
<b>Bousquet et al., 2010, Zuberbier et al., 2009 ], NCT00405964</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni (ocena skuteczności także dla pierwszych 4 tygodni).	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat zgodnie z kryteriami ARIA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=360). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=356).	zmiany nasilenia 5 objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika T5SS w czasie ostatnich 24 godzin oraz objawów chwilowych (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), odpowiedź na leczenie, zmiany nasilenia objawów w skali VAS, ocena jakości życia, profil bezpieczeństwa.

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .				
<b>Kim et al., 2006</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z przewlekłym (całorocznym) zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=591). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=588).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), zmiany przepływu nosowego, profil bezpieczeństwa.
<b>Simons et al., 2003</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z objawowym przewlekłym (całorocznym) zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=337). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=339).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych w godzinach porannych, ocena nasilenia niedrożności nosa, profil bezpieczeństwa.
<b>Holmberg et al., 2009</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Pacjenci w wieku 18-65 lat z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów po ekspozycji na alergen. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=293). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=291).	zmiany nasilenia niedrożności nosa, ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiany nasilenia objawów ogólnych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, a także indywidualnych objawów nosowych i ocznych ocenianych w godzinach porannych i wieczornych, profil bezpieczeństwa.
<b>Monroe et al., 2003</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni (ocena skuteczności także w 2. dniu oraz po 1. tygodniu leczenia).	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami od $\geq 6$ tygodni o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, zmiany widoczne $\geq 3$ razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=116). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=110).	zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 12 godzin, (ocena w godzinach porannych i wieczornych), wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
<b>Ring et al., 2001</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	Pacjenci w wieku 12-79 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami od $\geq 6$ tygodni ze spodziewanym pogorszeniem, zmiany widoczne $\geq 3$ razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=95). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=95).	zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych (ocena w godzinach porannych i wieczornych), wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
<b>Grob et al., 2008, Ortonne et al., 2007</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami trwającymi od $\geq 3$ tygodni oraz ze świądem i bąblami trwającymi przez $\geq 6$ tygodni, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=65). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=72).	ocena jakości życia w skali DLQI oraz <i>VQ-Dermato</i> , wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, zmiany nasilenia objawów w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych (ocena w godzinach porannych i wieczornych), profil bezpieczeństwa.
<b>Wilson et al., 2002</b> Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie + 7-10 dni okresu wymywania.	Pacjenci w średnim wieku $32 \pm 1,6$ lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat. Analizowana	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=49). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg/dobę (n=49).	zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos (PNIF), zmiany nasilenia objawów ogólnych i indywidualnych nosowych (TNSS), a także ogólnych objawów ocznych oceniane w godzinach porannych i wieczornych, profil bezpieczeństwa.

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .		populacja: ITT		
<b>Frølund et al., 1990</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 3 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.	Pacjenci w wieku 18-65 lat z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz ciągłymi objawami nosowymi od $\geq 1$ roku. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=48). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=38).	zmiany nasilenia 4 objawów nosowych i objawów ocznych w ciągu dnia, zmiana nasilenia niedrożności nosa, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
<b>Del Carpio et al., 1989</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 14$ lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=102).	zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS oraz objawów nosowych i ocznych, profil bezpieczeństwa.
<b>Hong, 1988</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Pacjenci z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, określonym jako katar sienny (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=22). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=21).	czas rozpoczęcia działania przeciwhistaminowego, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, profil bezpieczeństwa.
<b>Kaiser et al., 2009</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień. <u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień.	Pacjenci w wieku 12-60 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: analiza <i>post-hoc</i> .	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=357). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=119).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych/wieczornych w dniu 2. oraz 3., profil bezpieczeństwa.
<b>Van Cauwenberge et al., 2000</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.	Pacjenci w wieku 12-75 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od $\geq 2$ lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=328). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=225).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych/wieczornych, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa.
<b>Dubertret et al., 1999</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (z obrzękiem naczynioruchowym lub bez), z objawami od $\geq 6$ tygodni, zmiany widoczne $\geq 2$ razy w tygodniu w przypadku braku leczenia. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=79). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=80).	zmiany nasilenia objawów (świądu, liczby i wielkości bąbli) w skali TSS, liczba epizodów pokrzywki/tydzień, ocena nasilenia świądu w skali VAS, profil bezpieczeństwa.
<b>Anuradha et al., 2010</b> Jednośrodkowe badanie RCT bez zamaskowania próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Pacjenci w wieku 12-60 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=30). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=30).	zmiany nasilenia objawów (świądu, liczby i wielkości bąbli, liczby oddzielnych epizodów pokrzywki) w skali TSS oraz zmiany nasilenia objawów indywidualnych, zmiany stężenia markerów reakcji alergicznej, profil bezpieczeństwa.

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

<p><b>Lockey et al., 1996</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku 12-70 lat z objawowym, okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od <math>\geq 2</math> lat (pyłki ambrozji). Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=105).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS (ocena po 1. oraz po 2. tygodniu leczenia), ogólna ocena satysfakcji z leczenia, konieczność zastosowania leków ratunkowych, profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Noonan et al., 2003</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku 18-65 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od <math>\geq 2</math> lat (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=105).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin, ocena jakości życia w skali RQLQ, ogólna ocena skuteczności leczenia przez pacjentów oraz lekarzy, profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Kuna et al., 2009</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku 12-70 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od <math>\geq 2</math> lat. Analizowana populacja: ITT/ dodatkowo PPA dla określonych punktów końcowych</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=227). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=225).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin oraz chwilowe objawy nosowe i oczne w godzinach porannych/wieczornych, profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Howarth et al., 1999</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku 12-65 lat z objawowym okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od <math>\geq 2</math> lat. Analizowana populacja: ITT/ dodatkowo PPA</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=207). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=201).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 oraz 24 godzin oraz chwilowe objawy nosowe i oczne w godzinach porannych, profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Hampel et al., 2003</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku <math>&gt; 12</math> lat z objawowym okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od <math>\geq 2</math> lat o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=247). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg/dobę (n=248).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów (łącznie: objawy nosowe i oczne) w czasie ostatnich 24 godzin oraz objawy chwilowych w godzinach porannych oceniane za pomocą wskaźników TSS, nasilenie senności oraz funkcjonowanie psychofizyczne oceniane w skali VAS, profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Breneman et al., 1995</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z epizodycznymi objawami od <math>\geq 6</math> tygodni oraz objawami wymagającymi leczenia farmakologicznego w czasie ostatniego tygodnia. Analizowana populacja: ITT</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=62). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=63).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli, czas utrzymywania się bąbli w czasie ostatnich 24 godzin oceniane codziennie oraz w odstępach cotygodniowych, ogólna ocena skuteczności leczenia dokonywana przez lekarzy, wycofanie z badania z powodu braku skuteczności leczenia, profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Breneman et al., 1996</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby,</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z epizodycznymi objawami od <math>\geq 6</math> tygodni oraz</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=60). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=65).</p>	<p>zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 24 godzin oceniane codziennie oraz w odstępach cotygodniowych, ogólna ocena skuteczności leczenia dokonywana przez</p>



przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .		objawami występującymi tuż przed włączeniem do badania. Analizowana populacja: ITT	lekarzy, profil bezpieczeństwa.
----------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej wzięto pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem):

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

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5).

Badania przeprowadzone bez randomizacji opisano za pomocą skali NOS służącej do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych rekomendowanej przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecanej przez wytyczne AOTM z kwietnia 2009 roku. Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE.

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez trzech analityków w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. Relative Benefit, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. Confidence Interval) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. Number Needed to Treat;) lub NNH (ang. Number Needed to Harm;) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. Relative Risk, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. Confidence Interval), parametru bezwzględnego – NNT (ang. Number Needed to Treat;) lub NNH (ang. Number Needed to Harm;) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. Odds Ratio, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. Weighted Mean Difference, WMD) w przypadku meta-analizy wyników lub wartości średniej różnicy (ang. Mean Difference, MD) w przypadku wystąpienia wyniku w pojedynczym badaniu z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $<0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $<0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/MD/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

#### Ograniczenia wg wnioskodawcy

##### Porównanie bezpośrednie

1. Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z loratadyną oraz cetyryzyną, stosowanymi w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

##### Desloratadyna vs cetyryzyna (porównanie bezpośrednie)

2. Zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym Sukkul 2007, w którym bezpośrednio porównywano przeciwhistaminowe działanie desloratadyny i cetyryzyny na indukowane, alergiczne zmiany skórne (m.in. bąble pokrzywkowe). Niemniej jednak badanie to dostępne jest tylko w postaci abstraktu, a ponadto uwzględniało pacjentów z atopią, poddanych jednoczesnej próbie prowokacyjnej, a więc raportowane wyniki, które opisano w sposób mało szczegółowy charakteryzują się relatywnie niską wiarygodnością; ponadto, populacja uwzględniona w tym badaniu nie odpowiada bezpośrednio populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego opracowania. Dodatkowo na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) zidentyfikowano randomizowane badania, których celem była ocena preferencji pacjentów w zakresie stosowania desloratadyny lub cetyryzyny, niemniej jednak wyniki ww. badań pozostają aktualnie niedostępne.

##### Desloratadyna vs lewocetyryzyna (porównanie bezpośrednie)

3. Oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną dokonano w oparciu o wyniki 7 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz 3 randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ww. preparatów w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Ponadto, zidentyfikowano jedno kohortowe badanie retrospektywne, w którym oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny względem lewocetyryzyny w populacji z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa Layton 2006.

4. Spośród 7 zidentyfikowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną desloratadyny i lewocetyryzyny, 4 zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa Passalacqua 2004, Day 2004, Ciprandi 2004, Deruaz 2004, a 3 badania uwzględniały pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa Ciprandi 2005, Bocsan 2011, Lee 2004. Stąd też podjęto próbę przeprowadzenia meta-analizy wyników ww. badań klinicznych w zależności o rodzaju alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Ze względu na brak identycznie definiowanych punktów końcowych lub odmienny sposób ich przedstawienia w referencyjnych badaniach klinicznych, uniemożliwiający wyekstrahowanie potrzebnych danych, a także z uwagi na różny okres leczenia i obserwacji, przeprowadzenie meta-analizy wyników powyższych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny względem lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych zarówno z okresowym (sezonowym), jak i przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było przeciwwskazane.

5. Przeprowadzenie meta-analizy wyników badań Staevska 2010, Potter 2009-NCT00264303, Hong 2010 w zakresie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną było również przeciwwskazane ze względu na brak przedstawienia lub możliwości wyekstrahowania wyników dla identycznie definiowanych punktów końcowych w badaniach Staevska 2010, Potter 2009- NCT00264303 i raportowanych dla takiego samego okresu obserwacji wynoszącego 4 tygodnie (lub zbliżonego). Ponadto, w badaniu Staevska 2010 początkowa dawka zarówno desloratadyny, jak i lewocetyryzyny wynosiła 5 mg/dobę, którą następnie zwiększano do 10 mg/dobę oraz 20 mg/dobę w odstępach co tygodniowych; dodatkowo w 3. tygodniu

możliwa była zmiana leczenia na alternatywne w dawce 20 mg/dobę, natomiast w badaniu Potter 2009-NCT00264303 oba leki przeciwhistaminowe stosowano w stałej dawce wynoszącej 5 mg/dobę przez okres 4 tygodni leczenia. Badanie Hong 2010 zostało przedstawione jedynie w postaci abstraktu i zostało na wstępie wykluczone z próby przeprowadzenia meta-analizy.

6. Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań klinicznych, brak możliwości wyekstrahowania odpowiednich wartości liczbowych odnośnie zmian analizowanych parametrów oraz brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy, wyniki poszczególnych badań dotyczących bezpośredniego porównania efektów klinicznych desloratadyny i lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub objawów związanych z pokrzywką zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu w sposób opisowy.

#### Porównanie pośrednie

7. Ze względu na brak możliwości wiarygodnego, bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z loratadyną lub cetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora/ wspólnych komparatorów.

#### Desloratadyna vs loratadyna (porównanie pośrednie)

8. Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej desloratadyny z loratadyną w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora było możliwe tylko w przypadku dwóch punktów końcowych: ogólnej skuteczności leczenia definiowanej jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów w ocenie lekarzy (Berger 2006 vs Del Carpio 1989, Hong 1988, Van Cauwenberge 2000) oraz ogólnej skuteczności leczenia definiowanej jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów w ocenie pacjentów dla okresu obserwacji wynoszącego 2 tygodnie (Meltzer 2006 vs Van Cauwenberge 2000). Przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie innych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej w tym wskazaniu było niemożliwe ze względu na: istotne różnice w definiowaniu poszczególnych punktów końcowych, przedstawienie poszczególnych wyników w publikacjach referencyjnych w sposób uniemożliwiający wyekstrahowanie potrzebnych danych liczbowych. W odniesieniu do porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny i loratadyny za pomocą placebo jako wspólnego komparatora dla okresu obserwacji wynoszącego 2 tygodnie lub 1 tydzień było możliwe dla większej liczby wspólnych punktów końcowych.

9. Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny względem loratadyny w wykorzystaniu feksofenadyny jako wspólnego komparatora we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było przeciwwskazane, ze względu na różnice w dawkowaniu feksofenadyny (w badaniach Berger 2006, Wilson 2002 zastosowano feksofenadynę w dawce 180 mg/dobę, a w badaniach Kaiser 2008, Van Cauwenberge 2000 – feksofenadynę w dawce 120 mg/dobę). Dodatkowo, okres leczenia w badaniu Kaiser 2008 wynosił 1 tydzień, podczas gdy w pozostałych badaniach wynosił 2 tygodnie.

10. W odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny z loratadyną z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora możliwe było dla trzech punktów końcowych: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia (Bousquet 2010, Simons 2003, Holmberg 2009 vs Frølund 1990), zmian nasilenia niedrożności nosa, a także zmian nasilenia świądu nosa w 4-stopniowej skali (Bousquet 2010 vs Frølund 1990). Należy jednocześnie zaznaczyć, że jednym z kryteriów włączenia do badania Bousquet 2010 było wyjściowe nasilenie pięciu objawów przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oszacowane na  $\geq 8$  punktów w ramach wskaźnika TSS, natomiast do badania Frølund 1990 włączono pacjentów z analogicznymi objawami o łącznym nasileniu odpowiadającym  $\geq 4$  punktom wskaźnika TSS. Oznacza to, że w badaniu Bousquet 2010 analizowano populację pacjentów o bardziej nasilonych objawach przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa niż w badaniu Frølund 1990. W zakresie przeprowadzonego porównania pewnym ograniczeniem był także różny okres leczenia/ obserwacji jaki zastosowano w uwzględnionych badaniach. W badaniach dotyczących desloratadyny okres leczenia/obserwacji wynosił 4 tygodnie, a w badaniu Frølund 1990 dotyczącym loratadyny był krótszy i wynosił 3 tygodnie, co może obniżyć wiarygodność wyników tego porównania pośredniego. Ze względu na różnice dotyczące zdefiniowania określonych punktów końcowych lub brak możliwości wyekstrahowania pierwotnych danych z badań potencjalnie przydatnych do porównania

pośredniego, przeprowadzenie takiego porównania dla innych punktów końcowych będących miarą skuteczności klinicznej desloratadyny względem loratadyny było niemożliwe.

11. W odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną porównanie pośrednie skuteczności klinicznej desloratadyny i loratadyny z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora możliwe było do przeprowadzenia tylko dla jednego punktu końcowego: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/ niepowodzenia leczenia (Monroe 2003, Ring 2001, Ortonne 2007 vs Dubertret 1999). Należy podkreślić, że jednym z ograniczeń przeprowadzonego porównania jest różny okres leczenia/ obserwacji w uwzględnionych badaniach; w badaniach dotyczących desloratadyny wynosił on 6 tygodni, natomiast w badaniu oceniającym loratadynę względem placebo – 4 tygodnie.

12. Porównanie pośrednie efektywności klinicznej desloratadyny i loratadyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną z wykorzystaniem wspólnego komparatora – lewocetyryzyny było możliwe tylko w przypadku oceny ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych (Potter 2009- NCT00264303 vs Anuradha 2010) w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 4 tygodnie. Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny względem loratadyny w oparciu o wyniki ww. badań klinicznych było przeciwwskazane, ze względu na brak identycznie zdefiniowanych i ocenianych punktów końcowych. Należy jednocześnie zaznaczyć, że badanie Anuradha 2010, które zostało wykorzystane w porównaniu pośrednim z wykorzystaniem lewocetyryzyny jako wspólnego komparatora cechowało się relatywnie niską wiarygodnością. Z kolei, uwzględnienie badania Staevska 2010 w porównaniu pośrednim efektywności klinicznej desloratadyny względem loratadyny (za pomocą lewocetyryzyny jako wspólnego komparatora) było przeciwwskazane, ponieważ w badaniu tym desloratadyna oraz lewocetyryzyna stosowane były w dawkach wzrastających przez 4 tygodnie leczenia, a dawki wynoszące 5 mg/dobę podawano tylko w pierwszym tygodniu leczenia.

#### Desloratadyna vs cetyryzyna (porównanie pośrednie)

13. Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora było możliwe w przypadku trzech punktów końcowych tj. rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (Bousquet J. et al., 2009, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009 vs Lockey 1996, Noonan 2003, Kuna 2009), ogólnej skuteczności leczenia definiowanej jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów w ocenie lekarzy (Berger 2006 vs Noonan 2003) oraz oceny skuteczności leczenia raportowanej przez samych pacjentów (Meltzer 2006 vs Noonan 2003) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. Należy zaznaczyć, że w badaniu Berger 2006 stopień redukcji/ustąpienia objawów oceniali lekarze prowadzący na podstawie własnych obserwacji, jak i subiektywnych relacji pacjentów, natomiast w badaniu Noonan 2003 – ustąpienie objawów oceniali lekarze przed zapoznaniem się z ocenami pacjentów zapisywanymi w dzienniczkach, co mogło wpłynąć na obserwowane różnice w obu grupach pacjentów stosujących placebo.

14. W przypadku łagodzenia objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzono także porównanie pośrednie efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną z wykorzystaniem bilastyny jako wspólnego komparatora. W zakresie skuteczności klinicznej wykonanie porównania pośredniego możliwe było dla trzech punktów końcowych tj. rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia (Bachert 2009 vs Kuna 2009), zmian nasienia łącznych objawów nosowych i ocznych (Bachert 2009 vs Kuna 2009), a także ogólnej oceny efektywności leczenia ocenianej za pomocą wskaźnika CGI (Bachert 2009 vs Kuna 2009) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

15. W ramach porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną za pomocą wspólnego komparatora (placebo lub bilastyna) przeprowadzono także analizę bezpieczeństwa w zakresie ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych, niemniej jednak porównanie skuteczności klinicznej sprowadzało się tylko do 5 wyżej opisanych punktów końcowych (ze względu na różnice dotyczące zdefiniowania analizowanych punktów końcowych, jak i brak możliwości wyekstrahowania potrzebnych danych z referencyjnych publikacji).

16. Przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny i cetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było niemożliwe ponieważ nie zidentyfikowano żadnych kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny w analizowanym wskazaniu. W związku z tym, wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej desloratadyny w bezpośrednim, jak i pośrednim porównaniu z cetyryzyną we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest aktualnie niemożliwe.

17. Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny i cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną możliwe było tylko dla dwóch punktów końcowych: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ niepowodzenia leczenia (Monroe 2003, Ring 2001, Ortonne 2007 vs Breneman 1995) oraz poprawy stanu zdrowia definiowanej jako ustąpienie ogólnych objawów pokrzywki w ocenie lekarzy (Monroe 2003, Ortonne 2007 vs Breneman 1995). W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa możliwe było porównanie większej liczby wspólnych punktów końcowych. Jedynym zidentyfikowanym komparatorem wspólnym było placebo. Należy także podkreślić różny okres leczenia obserwacji zastosowany w badaniach uwzględnionych w ww. porównaniu pośrednim, który wynosił odpowiednio: 6 tygodni (desloratadyna vs placebo) oraz 4 tygodnie (cetyryzyna vs placebo).

18. Na uwagę zasługuje również fakt, iż w większości uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badań klinicznych i dotyczących wpływu leków przeciwhistaminowych na łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką analizowano surogaty w postaci zmian nasilenia objawów nosowych, ocznych lub skórnych ocenianych w określanych skalach. W części badań klinicznych, w których okres leczenia/ obserwacji wynosił 2-6 tygodni analizowano także istotne kliniczne punkty końcowe, takie jak: zmiana jakości życia pacjentów lub globalna ocena skuteczności zastosowanego leczenia, na jakie składały się również zmiany nasilenia określonych objawów, niemniej jednak w przypadku krótkich badań, w których zastosowano pojedyncze dawki porównywanych preparatów i jednocześnie wykonywano próby prowokacyjne nie jest możliwe określenie związku analizowanych surogatów z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

19. W analizie oceniano również złożony punkt końcowy (łączna ocena nasilenia CIU); należy mieć na uwadze, że w przypadku takiego punktu końcowego łączna liczba chorych, u których on wystąpił będzie większa niż oddzielne liczby chorych z poszczególnych składowych tego punktu końcowego; analiza złożonego punktu końcowego zwiększa zatem prawdopodobieństwo wykrycia istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, umożliwiając jednocześnie uwzględnienie w badaniu mniejszej liczby pacjentów i zastosowania krótszego okresu obserwacji

20. Zmiany nasilenia określonych objawów nosowych, ocznych lub skórnych oceniane były w sposób subiektywny przez samych pacjentów ze względu na brak metod i narzędzi pozwalających na obiektywne oszacowanie wpływu porównywanych preparatów przeciwhistaminowych na występujące objawy (za wyjątkiem zmian niedrożności nosa, która może być oceniana za pomocą ryromanometrii).

21. W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuski, niemiecki i polski.

### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie**

1. W randomizowanych badaniach klinicznych Passalacqua 2004, Day 2004, Deruaz 2004, Lee 2004 przeprowadzonych w populacji pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zastosowano pojedyncze dawki desloratadyny i lewocetyryzyny (5 mg w przypadkach obu preparatów), a okres obserwacji wynosił maksymalnie: 24 godziny Passalacqua 2004, Deruaz 2004, 2 dni (dla oceny skuteczności klinicznej) lub 7 dni (dla oceny profilu bezpieczeństwa) Day 2004 lub tylko 60 minut (po podaniu pojedynczych dawek desloratadyny lub lewocetyryzyny) Lee 2004.

2. Badania Passalacqua 2004, Day 2004, Deruaz 2004, Lee 2004, w których porównywano efekty kliniczne zastosowania pojedynczych dawek desloratadyny i lewocetyryzyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzone zostały wraz z jednoczesną próbą prowokacyjną. Wiarygodność wyników raportowanych po podaniu pojedynczych dawek leków przeciwhistaminowych i jednoczesnym wykonaniu próby prowokacyjnej są ograniczone ponieważ obserwowane efekty farmakodynamiczne w obrębie błony śluzowej nosa imitują tylko wczesną fazę reakcji alergicznej i nie stanowią odpowiedniego wskaźnika rzeczywistej skuteczności klinicznej.

3. W badaniach Passalacqua 2004, Day 2004, Deruaz 2004, Lee 2004 oceniano efekty farmakodynamiczne zastosowania pojedynczych dawek desloratadyny lub lewocetyryzyny w odniesieniu do zmian nasilenia indukowanych objawów nosowych i/lub ocznych, a ponadto w badaniu Passalacqua 2004 - nasilenie alergicznych zmian skórnych indukowanych działaniem histaminy podanej w punktowym teście skórnym przed przyjęciem pojedynczej dawki leku oraz 24 godziny po przyjęciu leku. Wyniki te nie odzwierciedlają w pełni skuteczności klinicznej, jaką wykazywałyby porównywane leki przeciwhistaminowe w czasie dłuższego stosowania u pacjentów z objawami alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wywołanymi naturalną ekspozycją na alergeny środowiskowe.

4. Okres leczenia i obserwacji zastosowany w randomizowanych badaniach klinicznych Ciprandi 2004 oraz Ciprandi 2005, które stanowiły próby pilotażowe uwzględniające zredukowaną liczebność pacjentów wynosił odpowiednio: 2 oraz 4 tygodnie. W badaniach tych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, a jedynie surogaty takie jak: zmiany nasilenia objawów nosowych i ocznych oceniane w odpowiednich skalach, zmiany drożności nosa mierzone za pomocą rynomanometrii, a także zmiany stężenia eozynofiliów oraz cytokin w wydzielinie błony śluzowej nosa. Badania te otrzymały 3 punkty w 5-stopniowej w skali *Jadad* ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz zamaskowania.

5. W publikacji Bocsan 2011 dotyczącej badania, w którym oceniano efekty kliniczne stosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 4 tygodnie u pacjentów z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa nie podano informacji odnośnie zamaskowania próby ani nie podano opisu metody randomizacji. Stąd też badanie to otrzymało 2 punkty w skali *Jadad*. Dodatkowo, w badaniu oceniano tylko zmiany nasilenia objawów nosowych/oczných oraz zmiany stężenia eozynofiliów oraz markerów reakcji alergicznej (m.in. stężenie interleukin) w wydzielinie błony śluzowej nosa.

6. W badaniach Ciprandi 2004, Deruaz 2004, Ciprandi 2005, Bocsan 2011, Lee 2004 nie oceniano lub nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w populacji pacjentów z okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

7. W badaniach klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną desloratadyny i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, część raportowanych wyników w referencyjnych publikacjach została przedstawiona w sposób opisowy z podaniem jedynie wartości parametru *p* dla obserwowanych różnic pomiędzy grupami lub względem wartości wyjściowych lub/i została przedstawiona w sposób uniemożliwiający wyekstrahowanie danych liczbowych niezbędnych do obliczenia parametrów względnych i bezwzględnych dotyczących analizowanych punktów końcowych (np. tylko obrazowo w postaci wykresów liniowych lub słupkowych).

8. Badania kliniczne Passalacqua 2004, Day 2004, Ciprandi 2004, Deruaz 2004, Ciprandi 2005, Bocsan 2011, Lee 2004 zostały przeprowadzone z randomizacją oraz wszystkie, za wyjątkiem badania Bocsan 2011, zostały przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby. Badania Passalacqua 2004, Deruaz 2004 oraz Lee 2004 zostały przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym (ang. *cross-over study*), natomiast badania Day 2004, Ciprandi 2004, Ciprandi 2005, Bocsan 2011 – w grupach równoległych.

9. Badania Passalacqua 2004, Day 2004, Deruaz 2004, Bocsan 2011, Lee 2004 zostały przeprowadzone w pojedynczych ośrodkach klinicznych, a we wszystkich badaniach dotyczących zastosowania desloratadyny i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, za wyjątkiem badania Day 2004, liczebność pacjentów w każdej z porównywanych grup nie przekraczała 40.

10. Badanie kliniczne Layton 2006 stanowiło retrospektywne badanie kohortowe, w którym oceniano tylko profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu z lewocetyryzyną w zakresie ryzyka występowania senności/sedacji w czasie pierwszego miesiąca leczenia, a raportowane wyniki oparte były na danych zebranych od ponad 24 000 pacjentów. Niemniej jednak wiarygodność wyników badania nierandomizowanego pozostaje ograniczona.

11. Badania kliniczne Staevska 2010, Potter 2009- NCT00264303 oraz Hong 2010, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką zostały przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby, w grupach równoległych. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie w badaniach Staevska 2010, Potter 2009- NCT00264303 oraz 6 tygodni Hong 2010.

12. Badanie kliniczne Staevska 2010 było badaniem jednoośrodkowym, w którym zastosowano różne dawki desloratadyny lub lewocetyryzyny, począwszy od dawki zarejestrowanej tj. 5 mg/dobę do dawki dobowej wynoszącej 20 mg. W badaniu oceniano także istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak zmiana jakości życia pacjentów i stopień dyskomfortu związanego z objawami pokrzywki w zależności od zastosowanej dawki obu preparatów. Niemniej jednak liczebność analizowanej populacji była niska i wynosiła 40 pacjentów w każdej z porównywanych grup.

13. W badaniu klinicznym Potter 2009- NCT00264303 uwzględniono dużą liczbę pacjentów (448 w grupie badanej oraz 438 w grupie kontrolnej) i podobnie jak w badaniu Staevska 2010 poza zmianami nasilenia

objawów pokrzywki analizowano także istotne kliniczne punkty końcowe takie jak: zmiana jakości życia i ogólne zadowolenie z efektów zastosowanego leczenia.

14. Badanie Hong 2010 dostępne jest jedynie w postaci abstraktu, stąd też niemożliwa jest jego ocena w skali *Jadad*, jak i ocena wiarygodności i zweryfikowanie wyników dla analizowanych punktów końcowych, w przypadku których podano tylko wartości parametru *p* dla obserwowanych różnic pomiędzy grupami.

15. W niniejszym opracowaniu uwzględniono także 2 randomizowane badania Frossard N. et al. 2008, Deviller P., et al. 2008, w których oceniano wpływ zastosowania desloratadyny w porównaniu z lewocetyryzyną na zmiany nasilenia indukowanej skórnej reakcji alergicznej u pacjentów z atopią. Raportowane wyniki charakteryzują się niską wiarygodnością ponieważ dotyczą one wczesnych efektów farmakodynamicznych porównywanych preparatów przeciwhistaminowych w krótkim okresie obserwacji, który wynosił 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki leku w badaniu Frossard N. et al. 2008. W badaniu Deviller P., et al. 2008 okres obserwacji wynosił 20 dni, niemniej jednak badanie to jest dostępne tylko w postaci abstraktu i wstępnych wyników przedstawionych na stronie rejestru badań klinicznych.

16. W odniesieniu do randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny z loratadyną lub cetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wszystkie badania, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny względem placebo stanowiły próby kliniczne przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, z których: badania Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, Cyr MM, et al. 2005, Pradalier A., et al. 2007, Salmun LM., et al. 2002, Nayak AS 2001, Demoly 2009, Raphael et al., 2006, Berger 2006, Bachert 2009, Bousquet 2010-Zuberbier 2009, Kim 2006, Simons 2003, Holmberg 2009 przeprowadzone zostały w grupach równoległych (w ramach badania Berger 2006 przeprowadzono także dodatkowe porównanie z feksofenadyną, a w badaniu Bachert 2009 – z bilastyną). Wszystkie ww. badania były badaniami wieloośrodkowymi, za wyjątkiem badań Cyr MM, et al. 2005, Nayak AS 2001 (badania jednoośrodkowe). Badania jednoośrodkowe Meltzer 2006, Satish U, 2004, Horak F., et al. 2003, [redacted], Dumitru AF., et al. 2011 przeprowadzone zostały w schemacie skrzyżowanym.

17. Zidentyfikowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej desloratadyny względem placebo w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównań pośrednich tj. badania Meltzer EO, 2001, Cyr MM, et al. 2005, Satish U, 2004, Horak F., et al. 2003, [redacted], Nayak AS 2001, Dumitru AF., et al. 2011 oraz Holmberg 2009 ostatecznie nie zostały uwzględnione w przeprowadzonych porównaniach pośrednich desloratadyny z loratadyną lub cetyryzyną ze względu na różnice w zakresie analizowanych punktów końcowych lub okresu leczenia i obserwacji.

18. W odniesieniu do badań klinicznych wykorzystanych w porównaniu pośrednim efektywności klinicznej desloratadyny oraz loratadyny lub cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, badania dotyczące zastosowania desloratadyny względem placebo Monroe 2003, Ring 2001, Grob 2008-Ortonne 2007 były badaniami wieloośrodkowymi przeprowadzonymi z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem oraz w grupach równoległych. Zidentyfikowane badania Di Lorenzo 2004, Meltzer 2007, Nettis E., et al. 2004 nie zostały ostatecznie uwzględnione w przeprowadzonych porównaniach pośrednich z loratadyną lub cetyryzyną ze względu na brak identycznie zdefiniowanych punktów końcowych lub brak możliwości wyekstrahowania niezbędnych danych liczbowych w przypadku badań Di Lorenzo 2004, Nettis E., et al. 2004, ale także odmienny okres obserwacji i zastosowanie pojedynczej dawki desloratadyny w badaniu Meltzer 2007.

19. Badanie Wilson 2002 dotyczące porównania desloratadyny z feksofenadyną, którego wyniki uwzględniono w porównaniu pośrednim profilu bezpieczeństwa desloratadyny i cetyryzyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było jednoośrodkowym badaniem klinicznym przeprowadzonym w schemacie skrzyżowanym.

20. Randomizowane badania kliniczne wykorzystane do porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa tj. badania dotyczące oceny skuteczności klinicznej loratadyny w porównaniu do placebo Frølund 1990, Del Carpio 1989, Hong 1988, Kaiser 2008, Van Cauwenberge 2000, przeprowadzone zostały w grupach równoległych oraz były badaniami wieloośrodkowymi. Podobnie jak badanie Dubertret 1999 dotyczące zastosowania loratadyny i placebo w celu łagodzenia objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.

21. W zakresie badań klinicznych wykorzystanych do porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wszystkie badania dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa cetyryzyny względem placebo Lockey 1996, Noonan 2003, Kuna 2009, Howarth 1999 (w tym także w porównaniu do bilastyny Kuna 2009 lub feksofenadyny Howarth 1999), a także badanie Hampel F., et al. 2003 dotyczące porównania cetyryzyny z feksofenadyną przeprowadzone zostały z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem oraz w grupach równoległych, a ponadto były badaniami wieloośrodkowymi. Randomizowane badania Breneman 1995, Breneman 1996 dotyczące oceny efektywności klinicznej cetyryzyny względem placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, i które zostały włączone do porównania pośredniego były wieloośrodkowe i przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem w grupach równoległych. Jednoośrodkowe badanie Anuradha 2010 uwzględnione w porównaniu pośrednim z wykorzystaniem lewocetyryzyny jako wspólnego komparatora cechowało się relatywnie niskim poziomem wiarygodności (2 punkty w skali *Jadad*) ponieważ w referencyjnej publikacji nie podano informacji o zamaskowaniu próby, ponadto uwzględniało małą ilość pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.

22. W niniejszym opracowaniu uwzględniono także 2 randomizowane badania kliniczne, w których porównywano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w różnych schematach Haye R., et al. 2005, Grob JJ., et al. 2009- . Jednoośrodkowe badanie Haye R., et al. 2005 cechowało się relatywnie niską wiarygodnością (2 punkty w skali *Jadad*) ponieważ zostało przeprowadzone bez zamaskowania, natomiast badanie Grob JJ., et al. 2009 było wieloośrodkowym badaniem z podwójnym zamaskowaniem, w którym oceniano istotne kliniczne punkty końcowe takie jak zmiany jakości życia pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

23. Przedstawiono również wyniki badań o niższej wiarygodności, w których: badanie De Vos C., et al. 2008 było retrospektywnym badaniem kohortowym, a badania Bachert C., et al. 2002, Kaith P.K., et al. 2007, Lam HC., et al. 2007, Ciebada M., et al. 2002, Augustin M., et al. 2009, Lachapelle JM., et al. 2006, Bachert C., et al. 2010, NCT00724698 stanowiły badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej uwzględniające dużą liczbę pacjentów. Ze względu na charakter i metody przeprowadzenia badań obserwacyjnych wiarygodność raportowanych wyników jest ograniczona, niemniej jednak długoterminowe badania obserwacyjne przeprowadzone w dużej populacji pacjentów pozwalają na identyfikację wszystkich potencjalnych działań niepożądanych, jakich mogą wiązać się z zastosowanym preparatem, a ujawniają się dopiero w czasie dłuższego okresu leczenia.

Autorzy przeglądu rozważyli każde ograniczenie występujące w referencyjnych publikacjach i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

## **ALERGICZNE ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA**

### *DESŁORATADYNA vs LORATADYNA (PORÓWNANIE POŚREDNIE)*

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było jedynie dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktu końcowego - ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy (Berger 2006 vs Del Carpio 1989, Hong 1988, Van Cauwenberge 2000) oraz w ocenie pacjentów (Meltzer 2006 vs Van Cauwenberge 2000). Oceniany punkt końcowy definiowany był w uwzględnionych badaniach jako odsetek pacjentów, u których obserwowano ustąpienie wszystkich/większości objawów nosowych oraz ocznych związanych z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w skali od 0 do 4: całkowite ustąpienie objawów; brak zmian/pogorszenie objawów). Wyniki w badaniach Meltzer 2006, Berger 2006, Del Carpio 1989, Hong 1988,



Van Cauwenberge 2000, które uwzględniono w porównaniu pośrednim przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana (wyniki w badaniu Berger 2006 dotyczące zmian nasilenia nosowych i ocznych objawów chwilowych (TSS) przedstawiono dla populacji PPA, jednak danych tych nie wykorzystano w ramach niniejszego porównania pośredniego).

**Tabela 16. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano ogólną skuteczność zastosowanego leczenia mierzona ustąpieniem wszystkich lub większości objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy; ustąpienie wszystkich lub większości objawów, n (%) / N	171*(59%)/290 <sup>^</sup> Berger 2006	73*(51%)/144 <sup>^</sup> Berger 2006	36* (35%)/102 Del Carpio 1989 <sup>^</sup>	47* (46%)/103 Del Carpio 1989 <sup>^</sup>
			5* (24%)/21 Hong 1988 <sup>^</sup>	
			77* (36%)/214 Van Cauwenberge 2000	83* (40%)/208 Van Cauwenberge 2000
*RB=0,98 (95%CI: 0,75; 1,28); p>0,05				
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów; ustąpienie wszystkich lub większości objawów, n (%) / N	48* (44%)/108 Meltzer 2006	31* (28%)/110 Meltzer 2006	79* (37%)/214 Van Cauwenberge 2000	87* (42%)/208 Van Cauwenberge 2000
			*RB=1,39 (95%CI: 0,90; 2,15); p>0,05	

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> łączna ocena lekarzy we współpracy z pacjentami.

W zakresie ogólnej skuteczności zastosowanego leczenia określanej przez pacjentów oraz lekarzy prowadzących, definiowanej jako całkowite lub znaczne ustąpienie objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie wyniki porównania pośredniego wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę a loratadyną podawaną w dawce 10 mg/dobę (w obu przypadkach p>0,05).

#### **Populacja pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez placebo)**

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było jedynie dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 3-4 tygodnie oraz następujących punktów końcowych: rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia (Bousquet 2010, Simons 2003, Holmberg 2009 vs Frølund 1990 ), zmiany nasilenia niedrożności nosa – oceniane w skali 4-stopniowej względem wartości wyjściowych (Bousquet 2010 vs Frølund 1990 ), zmiany nasilenia świądu nosa – oceniane w skali 4-stopniowej względem wartości wyjściowych (Bousquet 2010 vs Frølund 1990 ). W badaniach Bousquet 2010 oraz Frølund 1990 dobowe zmiany nasilenia niedrożności nosa lub nasilenia świądu oceniano w skali od 0 (brak objawów) do 3 (ciężkie nasilenie). W badaniu Simons 2003 nie oceniano zmian nasilenia niedrożności nosa, ponieważ pacjenci mogli okazjonalnie stosować pseudoefedrynę, natomiast w badaniu Holmberg 2009 zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniano w 7-stopniowej skali (0 – nieznaczne nasilenie objawów; 6 – objawy określone jako bardzo dolegliwe). Wyniki przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana.

**Tabela 17. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/niepowodzenie leczenia oraz średnia zmiana nasilenia niedrożności nosa i świądu nosa względem wartości wyjściowych w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	

## Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

<b>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, n (%) / N</b>	17 (4,7%*)/360 Bousquet 2010	45 (12,6%*)/356 Bousquet 2010	9 (17,6%*)/51 Frølund 1990	0 (0,0%)/53 Frølund 1990
	20* (6%)/337 Simons 2003	24* (7%)/339 Simons 2003		
	26 (9%)/293 Holmberg 2009	25 (9%)/291 Holmberg 2009		
<b>*Peto OR=5,91 (95%CI: 1,46; 23,95); p&lt;0,05</b>				
<b>Zmiany nasilenia niedrożności nosa (oceniane w skali 4-stopniowej) względem wartości wyjściowych, średnia ± SE/ N</b>	-0,69±0,05/360 Bousquet 2010	-0,53±0,05/356 Bousquet 2010	-0,49±0,0255 <sup>^</sup> /51 Frølund 1990	-1,05±0,0255 <sup>^</sup> /53 Frølund 1990
	<b>*WMD=0,40 (95%CI: 0,24; 0,56); p&lt;0,05</b>			
<b>Zmiany nasilenia świądu nosa (oceniane w skali 4-stopniowej) względem wartości wyjściowych, średnia ± SE/ N</b>	-0,77±0,05 /360 Bousquet 2010	-0,58±0,05 /356 Bousquet 2010	-0,44±0,03 <sup>^</sup> /51 Frølund 1990	-0,70±0,02 <sup>^</sup> /53 Frølund 1990
	<b>*WMD=0,07; 95%CI: -0,09; 0,23; p&gt;0,05</b>			

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy różnicę zmian w ciągu 4 tygodni (wartość po 4 wizycie – wartość początkowa).

W populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa raportowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść loratadyny (dawka 10 mg/dobę) w porównaniu do desloratadyny (dawka 5 mg/dobę) w zakresie ryzyka wycofania się pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia (p<0,05). Należy jednak podkreślić, że w ramach porównania tego punktu końcowego po stronie desloratadyny uwzględniono 3 badania, a po stronie loratadyny tylko 1 badanie kliniczne (co ostatecznie mogło mieć wpływ na uzyskany wynik i osiągnięcie poziomu istotności statystycznej w zakresie tego punktu końcowego). W związku z powyższym do uzyskanego wyniku należy podejść z ostrożnością.

W odniesieniu do redukcji nasilenia niedrożności nosa mierzonej w 4-stopniowej skali na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść loratadyny (p<0,05). Wynik porównania pośredniego wskazał natomiast na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną, a loratadyną odnośnie zmian nasilenia świądu nosa (p>0,05) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie.

**DESLORATADYNA vs CETYRYZYNA (porównanie pośrednie)**

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez placebo możliwe było jedynie dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktów końcowych – rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (Bousquet J. et al., 2009, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009 vs Lockey 1996, Noonan 2003, Kuna 2009), ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy (Berger 2006 vs Noonan 2003) oraz w ocenie pacjentów (Meltzer 2006 vs Noonan 2003). Oceniany punkt końcowy: ogólna skuteczność leczenia definiowana była jako ustąpienie wszystkich objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (ang. *complete/major symptom relief*) i/lub umiarkowana poprawa w zakresie objawów (ang. *moderate relief*) względem stanu wyjściowego Meltzer 2006, Noonan 2003, Berger 2006. We wszystkich badaniach wyniki wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana.

**Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia oraz odsetek pacjentów, u których raportowano skuteczność zastosowanego leczenia mierzona ustąpieniem wszystkich lub większości objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, n (%) / N	2 (%*)/276 Bousquet J. et al., 2009	3 (%*)/271 Bousquet J. et al., 2009	7 (%*)/105 Lockey 1996	2 (%*)/103 Lockey 1996
	34 (%*)/118 Demoly 2009	44 (%*)/115 Demoly 2009	4 (%*)/200 Noonan 2003	2 (%*)/203 Noonan 2003
	2 (%*)/290 Berger 2006	1/144 Berger 2006	9 (%*)/226 Kuna 2009	0 (0,0%)/228 Kuna 2009
	5 (%)/242 Bachert 2009	13 (%)/245 Bachert 2009		
*RR=2,49 (95% CI: 0,82; 7,54); p>0,05				
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy; ustąpienie wszystkich lub większości objawów, n (%) / N	171* (59%)/290^ Berger 2006	73* (51%)/144^ Berger 2006	47 (23%)/200 Noonan 2003	87 (43%)/203 Noonan 2003
	*RB=0,64 (95% CI: 0,45; 0,91); p<0,05			
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów; ustąpienie wszystkich lub większości objawów, n (%) / N	48* (44%)/108 Meltzer 2006	31* (28%)/110 Meltzer 2006	40 (20%)/200 Noonan 2003	81 (41%)/203 Noonan 2003
	*RB=0,79 (95% CI: 0,48; 1,29); p>0,05			

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ łączna ocena lekarzy we współpracy z pacjentami.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę, u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu nieskuteczności/niepowodzenia zastosowanego leczenia, jak również w przypadku prawdopodobieństwa ogólnej skuteczności zastosowanego leczenia ocenianej przez pacjentów (w obu przypadkach p>0,05).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie korzyść z zastosowania cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę względem desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę w zakresie skuteczności leczenia ocenianej przez lekarzy prowadzących (p<0,05). Należy jednak podkreślić, iż wiarygodność wyniku uzyskanego w ramach porównania pośredniego powinna być zawsze interpretowana z ostrożnością. Warto zwrócić także uwagę, iż analogicznie definiowana ogólna skuteczność leczenia oceniania przez pacjentów wskazała jednak na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (Meltzer 2006 vs Noonan 2003). Co istotne, w badaniu Berger 2006 stopień redukcji/ustąpienia objawów oceniali lekarze prowadzący na podstawie własnych obserwacji, jak i subiektywnych relacji pacjentów, natomiast w badaniu Noonan 2003 – ustąpienie objawów oceniali lekarze przed zapoznaniem się z ocenami pacjentów zapisywanymi w dzienniczkach.

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez bilastynę (Bachert 2009 vs Kuna 2009), możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktów końcowych – rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, zmiany nasilenia 4 objawów nosowych, takich jak: wyciek wydzieliny, niedrożność nosa, świąd nosa oraz kichanie, a także 3 objawów ocznych tj. zaczerwienienie, ból/pieczenie oraz świąd oczu, ogólną efektywność leczenia określaną przez lekarzy prowadzących.

Nasilenie poszczególnych objawów nosowych oraz nasilenie poszczególnych objawów ocznych oceniano w skali od 0 do 3, a suma pomiarów dla indywidualnych objawów z okresu ostatnich 12 godzin stanowiła wskaźnik TSS. Ogólną efektywność leczenia określaną przez lekarzy prowadzących (ang. *Global Clinical Impression; GCI*) oceniano w oparciu o obserwowane efekty terapeutyczne oraz nasilenie działań niepożądanych w skali od 1 do 16 (1 – znaczna poprawa bez jednoczesnego występowania działań niepożądanych, 16 – brak zmian lub pogorszenie przebiegu choroby lub ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przewyższające skuteczność kliniczną). Wyniki dotyczące ww. punktów końcowych w obu badaniach przedstawiono dla populacji ITT (brak szczegółowej definicji).

**Tabela 19. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu niepowodzenia leczenia oraz zmiany nasilenia siedmiu objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa mierzonych w ciągu ostatnich 12 godzin (TSS), a także ogólna ocena efektywności leczenia (CGI) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez bilastyna; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		bilastyna 20 mg/dobę	bilastyna 20 mg/dobę	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, n (%) / N	5 (2,1%*)/242 Bachert 2009	8 (3,4%*)/233 Bachert 2009	4 (1,8%*)/227 Kuna 2009	0 (0,0%)/228 Kuna 2009
*Peto OR=4,50 (95% CI: 0,47; 42,92); p>0,05				
Zmiany nasilenia objawów mierzonych za pomocą wskaźnika TSS względem wartości wyjściowych, średnia (%)±SD/ N	-49,5 ± (SE=38,8; SD=603,59)/242 Bachert 2009	-48,9 ± (SE=38,6; SD=589,2)/233 Bachert 2009	-65,2 ± 49,0/226 Kuna 2009	-71,5 ± 52,3/227 Kuna 2009
*WMD=5,70 (95% CI: -1653,50; 1664,90); p>0,05				
Ogólna efektywność leczenia oceniana za pomocą wskaźnika CGI Średnia ± SD/ N	5,5 ± 3,8/242 Bachert 2009	5,8 ± 4,3/233 Bachert 2009	5,0 ± 3,9/226 Kuna 2009	4,7 ± 3,6/227 Kuna 2009
*WMD=0,00 (95% CI: -15,32; 15,32); p>0,05				

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. Wartość odchylenia standardowego (SD) obliczono ze wzoru  $SD=SE \times \sqrt{N}$ .

Wynik przeprowadzonego porównania pośredniego wykazał brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę w zakresie wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych: prawdopodobieństwa rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia zastosowanego leczenia, redukcji nasilenia siedmiu objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa mierzonych w postaci wskaźnika TSS oraz ogólnej oceny efektywności leczenia przeprowadzonej przez lekarzy prowadzących za pomocą wskaźnika CGI (we wszystkich przypadkach  $p>0,05$ ) w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

#### DESLORATADYNA vs LEWOCETYRYZYNA

Ostatecznie w opinii analityków **przeprowadzenie meta-analizy pomiędzy badaniami bezpośrednio porównującymi desloratadynę z lewocetyryzyną w obu rodzajach alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest niemożliwe** (szczegóły patrz rozdz. 18.4). W związku z powyższym przedstawiono wyniki pojedynczych badań klinicznych.

Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań Passalacqua 2004, Day 2004, Ciprandi 2004, Deruaz 2004, sposób przedstawienia wyników uniemożliwiający wyekstrahowanie danych liczbowych (np. w postaci wykresów lub brak określonych wartości dotyczących zmian analizowanych parametrów ciągłych), a także brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników dotyczących skuteczności klinicznej desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, wyniki raportowane w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej w sposób opisowy.

#### **Passalacqua 2004**

W randomizowanym badaniu klinicznym Passalacqua 2004 przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem próby w schemacie skrzyżowanym (ang. *cross-over*) oceniano wpływ pojedynczych dawek desloratadyny (5 mg) i lewocetyryzyny (5 mg) podanych tej samej grupie pacjentów po upływie 7-dniowego okresu wymywania. W badaniu uwzględniono 23 pacjentów w wieku od 15 do 65 roku życia z rozpoznaniem okresowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, występującego od co najmniej 2 lat, i z objawowym stadium choroby w momencie włączenia do badania. Okres leczenia/ obserwacji wynosił 1

dzień. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem czyli w grupach, do których pacjenci zostali wyjściowo przydzieleni w trakcie randomizacji.

Wpływ zastosowanych leków przeciwhistaminowych oceniano na podstawie pomiaru nasilenia objawów nosowych (ang. *relative Total Symptom Score*; rTSS) przed zastosowaniem leków oraz 24 godziny po podaniu leków przeciwhistaminowych. Oceniano także zmiany nasilenia skórnych reakcji alergicznych (bąbli pokrzywkowych i rumienia) wywołanych działaniem histaminy podanej w punktowym teście skórny przed zastosowaniem analizowanych leków oraz 2 i 24 godziny po przyjęciu leków. Stopień nasilenia objawów nosowych, takich jak: kichanie, świąd nosa, wyciek wodnistej wydzieliny, niedrożność/uczucie zatkania nosa oraz zaczerwienienie/świąd oczu oceniano za pomocą 4-stopniowej skali (0 - brak objawów, 3 - ciężkie nasilenie objawów). Pacjenci oceniali nasilenie poszczególnych objawów w czasie ostatnich 24 godzin, a suma nasilenia wszystkich objawów odzwierciedlała wartość parametru rTSS (ang. *relative Total Symptom Score*). Kryterium włączenia do badania stanowiła wyjściowa wartość rTSS  $\geq 6$ .

Wyjściowe wartości parametru rTSS były porównywalne w obu grupach (średnio:  $11,4 \pm 2,2$ ). W okresie 24 godzin, po podaniu leków przeciwhistaminowych obserwowano, że nasilenie objawów nosowych mierzone w postaci parametru rTSS uległo istotnej statystycznie redukcji względem wartości wyjściowych zarówno po przyjęciu pojedynczej dawki desloratadyny ( $11,3 \pm 2,5$  vs  $7,9 \pm 2,4$ ;  $p < 0,05$ ), jak i pojedynczej dawki lewocetyryzyny ( $11,53 \pm 2,2$  vs  $8,0 \pm 2,0$ ;  $p < 0,05$ ). Oszacowana na podstawie dostępnych danych średnia różnica zmian wyniosła MD=0,13 (95% CI: -0,79; 1,05). Różnica zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ), a efekty kliniczne utrzymywały się przez 24 godziny od podania leków.

W zakresie oceny tylko niedrożności nosa, w czasie 24 godzin również raportowano istotną statystycznie redukcję nasilenia tego objawu w porównaniu do stanu początkowego, zarówno w wyniku zastosowania desloratadyny ( $2,0 \pm 0,3$  vs  $1,1 \pm 0,3$ ;  $p < 0,05$ ), jak i lewocetyryzyny ( $1,9 \pm 0,4$  vs  $1,2 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ), jednocześnie różnica zmian pomiędzy dwoma preparatami nie była istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ) Passalacqua 2004.

Zarówno desloratadyna, jak i lewocetyryzyna podane w dawkach pojedynczych wpłynęły na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia zmian skórnych, wielkości bąbli i rumienia po upływie 2 oraz 24 godzin od wykonania skórny testu prowokacji histaminą i podania leków względem stanu początkowego ( $p = 0,007$ ). Stopień redukcji nasilenia zmian skórnych względem wartości wyjściowych nie osiągnął jednak poziomu istotności statystycznej, gdy mierzony był w okresie pomiędzy 2. a 24. godziną od przyjęcia leków przeciwhistaminowych.

Wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść stosowania lewocetyryzyny względem desloratadyny w zakresie redukcji nasilenia zmian skórnych po upływie 2 godzin ( $p = 0,05$ ) oraz 24 godzin ( $p = 0,007$ ) od wykonania próby prowokacyjnej i podania leków przeciwhistaminowych. W odniesieniu do zmniejszenia wielkości bąbli pokrzywkowych istotną statystycznie różnicę między grupami stwierdzono tylko po upływie 2 godzin od wykonania testu skórny i podania leków przeciwhistaminowych ( $p = 0,02$ ); nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną w zakresie zmniejszenia wielkości bąbli pokrzywkowych w okresie 24 godzin od wykonania testu skórny i podania leków ( $p > 0,05$ ) Passalacqua 2004.

#### **Day 2004 Day 2004**

W randomizowanym badaniu Day 2004 III fazy przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem i grupą placebo oceniano efekty kliniczne zastosowania pojedynczych dawek desloratadyny (5 mg) i lewocetyryzyny (5 mg) u pacjentów z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, którzy zostali poddani kontrolowanej ekspozycji na ściśle określone stężenie pyłku ambrozji podawanego za pomocą komory alergenowej przez okres 7 (1 dzień) oraz 6 (2 dzień) godzin w czasie dwóch kolejnych dni. Do badania włączono łącznie 373 pacjentów z udokumentowanym, okresowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa występującym przez co najmniej 2 ostatnie sezony pylenia ambrozji, którzy zostali losowo przydzieleni do

jednej z 3 grup otrzymujących: desloratadynę (n=140), lewocetyryzynę (n=141) lub placebo (n=92). Okres obserwacji wynosił 2 dni. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Badanie trwało 2 kolejne dni, ekspozycję na alergeny rozpoczęto o godzinie 8 rano pierwszego dnia, a pacjenci raportowali nasilenie objawów co 30 minut, do godziny 10 rano. W badaniu uwzględniono pacjentów, w przypadku których suma punktów w skali oceniającej stopień nasilenia wszystkich poszczególnych objawów alergicznych wynosiła  $\geq 18$  (oceniane objawy: siąkanie, wyciek wydzieliny z nosa, kichanie, świąd nosa, pociąganie nosem, sptywanie gęstej wydzieliny do tyłu nosa i gardła, łzawienie oczu, świąd oczu/uszu, świąd gardła i kaszel). Nasilenie większości objawów nosowych oraz ocznych oceniano w skali od 0 (brak objawów) do 5 (ciężkie nasilenie objawów, utrudniające normalne funkcjonowanie). Częstość kichania i konieczności wycierania nosa analizowano w skali 8-punktowej (od 0-5 punktów odzwierciedlających 1-5 zdarzeń do maksymalnie 8 punktów odpowiadających występowaniu  $>15$  zdarzeń). Stopień niedrożności nosa oceniano w skali od 0 do 4 (4 - blokada nosa uniemożliwiająca jakikolwiek ruch powietrza przez nozdrza).

Analizy zmian nasilenia objawów alergicznych dokonywano w 3 okresach: od godziny 10 rano do 3 popołudniu w dniu 1. (okres 1.), od godziny 8:30 rano do 10 rano w dniu 2. (okres 2.) oraz od godziny 10 rano do 2:30 popołudniu w dniu 2. (okres 3.).

Głównym i zarazem pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu Day 2004 była zmiana ogólnego wskaźnika nasilenia objawów (ang. *Major Symptom Complex*; MSC) w czasie okresu 1. w wyniku podania leków przeciwhistaminowych względem wartości początkowych. W badaniu oceniano także czas działania przeciwhistaminowego, zmiany parametru MSC oraz TSS (ang. *Total Symptom Score*) względem wartości wyjściowych w czasie okresu 2. oraz 3., jak i ogólne zadowolenie pacjentów w związku z podaniem leków przeciwhistaminowych.

Wyjściowe wartości parametru MSC ( $\pm$ SD) były porównywalne we wszystkich grupach (desloratadyna:  $16,04 \pm 6,05$ ; lewocetyryzyna:  $14,86 \pm 5,50$ ; placebo:  $15,84 \pm 5,58$ ). Największy stopień redukcji nasilenia objawów nosowych/ocznych obserwowano w grupie pacjentów, którzy przyjęli pojedynczą dawkę lewocetyryzyny w okresie 1. Różnica zmian pomiędzy desloratadyną i lewocetyryzyną była istotna statystycznie na korzyść lewocetyryzyny, zarówno w okresie 1. ( $p=0,001$ ), jak i okresie 2. ( $p=0,015$ ). W drugim dniu badania (okres 3.), różnica zmian nasilenia nosowych/ocznych objawów alergicznych po ekspozycji na alergen pomiędzy grupą otrzymującą desloratadynę, a grupą przyjmującą lewocetyryzynę była istotna statystycznie na korzyść lewocetyryzyny ( $p=0,010$ ).

**Tabela 20. Zmiany ogólnego wskaźnika nasilenia objawów (ang. *major symptom complex*; MSC) względem wartości wyjściowych i różnica zmian parametru MSC pomiędzy grupami**

Oceniany punkt końcowy	Redukcja nasilenia objawów mierzonych za pomocą parametru MSC względem wartości wyjściowych $\pm$ SE		Średnia różnica zmian, MD (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
	desloratadyna 5 mg	lewocetyryzyna 5 mg		
Okres 1.	-4,65 $\pm$ 0,407	-6,51 $\pm$ 0,406	-1,87 (95% CI: -3,00; -0,73)	0,001
Okres 2.	-3,37 $\pm$ 0,397	-4,74 $\pm$ 0,392	-1,37 (95% CI: -2,47; -0,27)	0,015
Okres 3.	-6,22 $\pm$ 0,460	-7,91 $\pm$ 0,452	-1,68 (95% CI: -2,95; -0,41)	0,010

\* dane liczbowe przedstawione w publikacji Day 2004.

Czas utrzymywania się aktywności przeciwhistaminowej wynosił 24 godziny w przypadku obu porównywanych preparatów, niemniej jednak lewocetyryzyna wykazywała istotnie większą skuteczność w zakresie redukcji nasilenia objawów mierzonych jako MSC w czasie pierwszych 24 godzin od podania (WMD= -1,88; 95% CI: -3,11; -0,64;  $p=0,003$ ). Zarówno desloratadyna, jak i lewocetyryzyna wykazywały istotnie statystycznie większą skuteczność w zakresie redukcji nasilenia objawów w czasie 24 godzin od podania w porównaniu z placebo ( $p<0,05$ ).

Analiza zmian nasilenia poszczególnych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie 1. po ekspozycji na alergen wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść lewocetyryzyny w porównaniu do desloratadyny w przypadku wszystkich objawów, za wyjątkiem kaszlu i świądu gardła. W czasie kolejnych okresów istotna statystycznie różnica na korzyść lewocetyryzyny utrzymywała się odpowiednio dla takich objawów jak: wyciek wydzieliny, konieczność wysikania nosa oraz kichanie w okresie 2. oraz: wyciek wydzieliny, świąd nosa, pociąganie nosem i kichanie w okresie 3.

Analiza ogólnej satysfakcji pacjentów z efektów leczenia wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem desloratadyny, a stosowaniem lewocetyryzyny ( $p > 0,05$ ) oraz istotnie statystycznie lepszą ocenę stopnia zadowolenia z leczenia w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ) Day 2004.

#### **Ciprandi 2004 Ciprandi 2004**

Do badania Ciprandi 2004 przeprowadzonego z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem włączono 30 pacjentów z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z 3 grup otrzymujących: desloratadynę w dawce 5 mg/dobę ( $n=10$ ), lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę ( $n=10$ ) lub placebo ( $n=10$ ). Okres leczenia oraz okres obserwacji wynosił 2 tygodnie. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

W badaniu oceniano zmiany nasilenia objawów nosowych, stopień drożności nosa oraz zmiany stężenia cytokin w wydzielinie błony śluzowej nosa.

Początkowe wartości parametru TSS stanowiącego sumę ocen nasilenia poszczególnych objawów nosowych były porównywalne we wszystkich grupach. Po upływie 2 tygodni leczenia wykazano istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów nosowych względem stanu początkowego, zarówno w grupie stosującej desloratadynę ( $p=0,01$ ), jak i w grupie otrzymującej lewocetyryzynę ( $p=0,0009$ ). Analiza zmian wskaźnika TSS wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść lewocetyryzyny względem desloratadyny ( $p=0,0023$ ). Ocena zmian nasilenia poszczególnych objawów nosowych wykazała, że lewocetyryzyna wykazywała istotnie statystycznie większą skuteczność niż desloratadyna w zakresie redukcji świądu nosa ( $p=0,028$ ) oraz wycieku wydzieliny z nosa ( $p=0,017$ ). W odniesieniu do zmniejszenia nasilenia niedrożności nosa i kichania nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną i lewocetyryzyną w czasie 2 tygodni leczenia ( $p > 0,05$ ).

Ocena stopnia drożności nosa za pomocą rynomanometru wykazała, że zastosowanie desloratadyny nie wpłynęło na istotną statystycznie poprawę przepływu nosowego względem stanu początkowego, co raportowano u pacjentów stosujących lewocetyryzynę ( $p=0,038$ ).

Po upływie 2 tygodni leczenia obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną w zakresie redukcji stężenia interleukiny 4 (IL-4) w wydzielinie błony śluzowej nosa ( $p > 0,05$ ), natomiast różnica zmian stężenia IL-4 względem placebo była istotna statystycznie w przypadku obu leków przeciwhistaminowych.

#### **Deruaz 2004 Deruaz 2004**

Do randomizowanego badania klinicznego Deruaz 2004 przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym (ang. *cross-over*) włączono 24 pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa indukowanym sezonowym pyleniem traw w wywiadzie, co udokumentowano w punktowym teście skórnym lub teście immunochemicznym. Pacjentów włączono do jednej z grup, w których podano pojedyncze dawki: placebo, desloratadyny 5 mg lub lewocetyryzyny 5 mg na 4 godziny przed wykonaniem donosowych prób prowokacyjnych z wykorzystaniem roztworu alergenu (pyłki traw) o różnych stężeniach. Okres wymywania pomiędzy podaniem pojedynczych dawek leków oraz wykonaniem próby prowokacyjnej wynosił 1 tydzień. Okres obserwacji, w którym oceniano zmiany nasilenia objawów wynosił 24 godziny. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Nasilenie objawów, takich jak: świąd oraz niedrożność nosa obserwowano w czasie 10 minut po wykonaniu próby prowokacyjnej i oceniano w 10-stopniowej wizualnej skali analogowej (0-brak objawów, 10-ciężkie nasilenie).

W porównaniu do placebo zastosowanie desloratadyny, jak i lewocetyryzyny pozwoliło na istotne statystycznie zwiększenie stężenia roztworu alergenu podawanego donosowo bez nasilenia objawów alergicznych ( $p < 0,001$  oraz  $p < 0,0001$ , odpowiednio dla desloratadyny oraz lewocetyryzyny).

**Tabela 21. Różnice w zakresie stężenia alergenu podanego w donosowej próbie prowokacyjnej i potrzebnego do osiągnięcia progu dla istotnej różnicy pomiędzy grupami**

Oceniany objaw nosowy	Średnia zmian stężenia (SD)		Średnia różnica zmian, MD ± SD (95% CI)	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
	Grupa badana desloratadyna (N=24)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=24)		
Łącznie	3,96 (1,73)	5,08 (1,82)	1,13 ± 2,21 (95% CI: 0,08; 2,17)	0,020
Kichanie	6,42 (2,00)	7,29 (1,57)	0,88 ± 1,73 (95% CI: 0,15; 1,60)	0,021
Wyciek wydzieliny	2,58 (2,19)	3,96 (2,65)	1,38 ± 2,57 (95% CI: 0,30; 2,53)	0,015
Przepływ nosowy (PNIF)	4,50 (1,47)	4,17 (1,79)	-0,33 ± 1,95 (95% CI: -1,16; 0,49)	0,41

\* dane liczbowe przedstawione w publikacji Deruaz 2004.

Analiza porównawcza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść lewocetyryzyny względem desloratadyny w odniesieniu do możliwości zwiększenia stężenia alergenu niepowodującego istotnego pogorszenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ( $p=0,02$ ). W zakresie zmiany nasilenia niedrożności nosa mierzonej zmianą wartości szczytowego przepływu wdechowego przez nos (PNIF) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną ( $p=0,41$ ). Istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami nie wykazano również w ocenie zmian nasilenia świądu nosa ( $p > 0,05$ ).

Łącznie 13 pacjentów (54%) raportowało lepszą ochronę przeciwalergiczną w wyniku wcześniejszego zastosowania lewocetyryzyny, u 8 pacjentów (33%) wykazano zbliżony efekt przeciwhistaminowy w przypadku obu leków, a 3 pacjentów (13%) wykazało lepszą ochronę przed działaniem czynnika alergizującego po zastosowaniu desloratadyny. Zmniejszenie wycieku wodnistej wydzieliny z nosa raportowało 12 (50%) pacjentów, którzy otrzymali lewocetyryzyną oraz 5 (21%) pacjentów, którzy otrzymali desloratadynę (RB=1,58; 95% CI: 1,03; 2,60;  $p < 0,05$ ; NNH=4; 95% CI: 2; 54).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną w zakresie zmiany stężenia interleukiny 5, interleukiny 8, eotaksyny oraz eozynofilów w wydzielinie błony śluzowej nosa ( $p > 0,05$ ).

Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań Ciprandi 2005, Bocsan 2011, Lee 2004 i brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników dotyczących skuteczności klinicznej desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, wyniki raportowane w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej w sposób opisowy.

#### **Ciprandi 2005 Ciprandi 2005**

Do randomizowanego badania Ciprandi 2005 przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem w grupach równoległych włączono 30 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z 3 grup otrzymujących: desloratadynę w dawce 5 mg/dobę ( $n=10$ ), lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę ( $n=10$ ) lub placebo ( $n=10$ ). Preparaty



podawano rano przez okres 4 tygodni, w czasie których pacjenci nie przyjmowali żadnych innych leków, za wyjątkiem roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

W badaniu oceniano zmiany nasilenia objawów nosowych, zmiany przepływu nosowego mierzonego za pomocą rynomanometru oraz stopnia niedrożności nosa, a także zmiany stężenia cytokin w wydzieliny błony śluzowej nosa. Nasilenie objawów nosowych, takich jak: niedrożność nosa, kichanie, wyciek wydzieliny oraz świądu nosa oceniano w skali 4-stopniowej (0-brak objawów, 3-ciężkie nasilenie objawów zaburzające normalne funkcjonowanie oraz sen). Suma nasilenia poszczególnych objawów stanowiła wartość wskaźnika TSS (ang. *Total Symptom Score*).

Wyjściowe wartości parametru TSS były porównywalne we wszystkich grupach. Po 4 tygodniach leczenia raportowano istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów nosowych względem stanu początkowego, zarówno w grupie pacjentów stosujących desloratadynę ( $p < 0,05$ ), jak i wśród pacjentów przyjmujących lewocetyryzynę ( $p < 0,01$ ). Analiza zmian parametru TSS, jak i nasilenia indywidualnych objawów w trakcie leczenia wskazała na istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii desloratadyną w porównaniu z placebo ( $p < 0,05$ ) i brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny, a stosowaniem lewocetyryzyny ( $p > 0,05$ ).

Wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną w zakresie redukcji stężenia interleukiny 4 (IL-4) w wydzielinie nosowej w czasie 4 tygodni leczenia ( $p > 0,05$ ) Ciprandi 2005.

### **Bocşan 2011**

Do badania klinicznego *Bocşan 2011* włączono 79 pacjentów z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zdiagnozowanym w oparciu o aktualnie obowiązujące wytyczne i na podstawie wyników punktowego testu skórniego. Pacjentów włączono do jednej z dwóch grup, w których stosowano: desloratadynę w dawce 5 mg/dobę lub lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę przez okres 4 tygodni. Pacjenci nie stosowali innego leczenia w trakcie trwania badania. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

W badaniu oceniano wpływ badanych leków przeciwhistaminowych na zmiany stężenia markerów reakcji alergicznej, takich jak interleukina 4 oraz 8 (IL-4, IL-8) w surowicy krwi, a także zmiany nasilenia objawów nosowych takich jak: wyciek wodnistej wydzieliny, niedrożność nosa, kichanie, świąd nosa oraz świąd oczu. Zmiany nasilenia objawów oceniano w skali 4-stopniowej (0-brak objawów, 3-ciężkie nasilenie). Suma ocen nasilenia poszczególnych objawów stanowiła parametr TSS (ang. *Total Symptom Score*) określający ogólne nasilenie objawów w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (TSS $\geq$ 6 umiarkowane/ ciężkie nasilenie objawów, TSS $<$ 6 łagodne nasilenie objawów).

Po 4 tygodniach leczenia nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny, a stosowaniem lewocetyryzyny w zakresie zmian nasilenia ogólnych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa określanych za pomocą parametru TSS ( $p = 0,85$ ). Obserwowano istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów względem wartości wyjściowych, zarówno w grupie pacjentów otrzymujących desloratadynę (8,35 vs 1,97;  $p = 0,0001$ ), jak i w grupie kontrolnej (8,67 vs 1,97;  $p = 0,0001$ ) Bocşan 2011.

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną nie wykazano także w ocenie zmian stężenia interleukiny 6 (IL-6) w czasie 4 tygodni leczenia ( $p = 0,36$ ). Zmniejszenie stężenia IL-6 względem wartości wyjściowych raportowano u pacjentów poddanych terapii desloratadyną ( $p = 0,0038$ ), jak i w grupie pacjentów stosujących lewocetyryzynę ( $p = 0,0097$ ). Wykazano ponadto, że desloratadyna wpływa na istotną statystycznie redukcję stężenia IL-6 w surowicy krwi, ale nie wpływa na istotną zmianę stężenia IL-8 (lewocetyryzyna wpłynęła także na zmniejszenie stężenie IL-8) Bocşan 2011.

### **Lee 2004**

Do randomizowanego badania Lee 2004 przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym włączono 16 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Pacjenci otrzymali pojedyncze dawki: desloratadyny (5 mg), lewocetyryzyny (5 mg), feksofenadyny (180 mg) lub placebo, a następnie, 12 godzin po podaniu leków przeciwhistaminowych poddani zostali donosowej próbie prowokacyjnej za pomocą cyklicznego monofosforanu adenozy (AMP). Okres obserwacji wynosił 1 godzinę od podania leków i próby prowokacyjnej. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

W badaniu oceniano zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos (ang. *Peak Nasal Inspiratory Flow*; PNIF) po upływie 60 minut od prowokacji.

Wyjściowe wartości parametru PNIF były porównywalne we wszystkich grupach. Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną oraz feksofenadyną w zakresie zmian szczytowego przepływu wdechowego w okresie 60 minut po ekspozycji na AMP (p>0,05) Lee 2004.

## **POKRZYWKA**

### *DESLORATADYNA VS LORATADYNA*

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z pokrzywką przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 4-6 tygodnie oraz punktu końcowego: rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/ niepowodzenie leczenia (Monroe 2003, Ring 2001, Ortonne 2007 vs Dubertret 1999). We wszystkich badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana.

**Tabela 22. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodni (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/ niepowodzenia leczenia, n (%) / N	14 (12,1%*)/116 Monroe 2003	29 (26,4%*)/110 Monroe 2003	11 (14%)/80 Dubertret 1999	5 (6%)/79 Dubertret 1999
	13 (13,7%)/95 Ring 2001 12 (18,5%)/65 Ortonne 2007	21 (22,1%)/95 Ring 2001 34 (47,2%)/72 Ortonne 2007		
*RR=1,03 (95% CI: 0,35; 2,98); p>0,05				

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Oszacowane w wyniku porównania pośredniego ryzyko względne rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ niepowodzenia zastosowanego leczenia wskazało na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny w dawce 5 mg/dobę, a stosowaniem loratadyny w dawce 10 mg/dobę przez okres leczenia/obserwacji wynoszący 4-6 tygodni we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z pokrzywką (p>0,05).

### *DESLORATADYNA VS CETYRYZYNA*

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z pokrzywką przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez placebo możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 4-6 tygodnie oraz punktów końcowych: rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ niepowodzenia leczenia (Monroe 2003, Ring 2001, Ortonne 2007 vs Breneman 1995),

poprawa w ocenie lekarzy (Monroe 2003, Ortonne 2007 vs Breneman 1995). Oceniany punkt końcowy: poprawa w ocenie lekarzy prowadzących definiowany był jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów pokrzywki (w skali 0-5: całkowite ustąpienie objawów; brak zmian/pogorszenie objawów). We wszystkich badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana.

**Tabela 23. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/niepowodzenia zastosowanego leczenia oraz odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie poprawy w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/niepowodzenia leczenia, n (%) / N	14 (12,1%*)/116 Monroe 2003	29 (26,4%*)/110 Monroe 2003	13* (21%)/60 Breneman 1995	2* (3%)/62 Breneman 1995
	13 (13,7%)/95 Ring 2001	21 (22,1%)/95 Ring 2001		
	12 (18,5%)/65 Ortonne 2007	34 (47,2%)/72 Ortonne 2007		
*RR=3,17 (95% CI: 0,72; 14,01); p>0,05				
Poprawa w ocenie lekarzy**, n (%) / N	56* (48,3%)/116 Monroe 2003^	30* (27,3%)/110 Monroe 2003^	27* (47%)/57 Breneman 1995	44* (75%)/60 Breneman 1995
	45* (68,8%)/65 Ortonne 2007	26* (36,8%)/72 Ortonne 2007		
*RB=1,19 (95% CI: 0,80; 1,78); p>0,05				

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. \*\* w odniesieniu od objawów pokrzywki ocenianych łącznie. ^ łączna ocena lekarzy oraz pacjentów.

Oszacowane w wyniku porównania pośredniego ryzyko względne rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia/wystąpienia niepowodzenia leczenia, jak również w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia poprawy wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną dla okresu leczenia/obserwacji wynoszącego 4-6 tygodni (w obu przypadkach p>0,05).

#### DES Loratadyna vs Lewocetyryzyna

Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań Staevska 2010, Potter 2009- NCT00264303, Hong 2010, brak możliwości wyekstrahowania odpowiednich wartości liczbowych odnośnie zmian analizowanych parametrów oraz brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników dotyczących skuteczności klinicznej desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z w przewlekłą pokrzywką, wyniki raportowane w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej w sposób opisowy.

#### Staevska 2010

Do badania Staevska 2010 przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem włączono 80 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki, którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących desloratadynę lub lewocetyryzynę przez okres 4 tygodni. Terapię lekami przeciwhistaminowymi rozpoczęto od standardowej dawki 5 mg/dobę, którą zwiększano co tydzień do 10 mg, a następnie 20 mg/dobę w przypadku obu preparatów. W razie braku poprawy w 3. tygodniu leczenia w wyniku zastosowania określonego preparatu wprowadzano lek alternatywny w dawce 20 mg. Okres leczenia wynosił 1 tydzień dla każdej z analizowanych dawek, a okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT tj. w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem czyli grupach, do których pacjenci zostali wyjściowo przydzieleni w trakcie randomizacji.

Przed rozpoczęciem badania pacjenci oceniali wystąpienie i nasilenie objawów pokrzywki w czasie ostatnich 3 dni oraz określali stopień dyskomfortu związanego z chorobą za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS). Zmiany nasilenia objawów pokrzywki oceniano w 4-stopniowej skali (0-brak objawów, 3-ciężkie nasilenie). Zmiany jakości życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza CU-QoL (ang. *Chronic Urticaria - Quality of Life*).

Wykazano, że 4-krotne zwiększenie standardowych dawek desloratadyny lub lewocetyryzyny (5 mg/dobę) wiąże się z polepszeniem kontroli objawów przewlekłej pokrzywki bez jednoczesnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Istotnie statystycznie zwiększenie skuteczności podwyższonych dawek preparatów względem dawek standardowych było obserwowane zarówno w przypadku desloratadyny ( $p=0,002$ ), jak i lewocetyryzyny ( $p<0,001$ ). Korzyści kliniczne raportowane w przypadku 22 pacjentów otrzymujących lewocetyryzynę były istotnie statystycznie większe niż w przypadku 12 pacjentów z grupy poddanej terapii desloratadyną ( $p<0,04$ ).

Po zakończeniu 3. tygodnia leczenia pacjenci w obu grupach, u których nadal występowały objawy pokrzywki zostali włączeni do terapii alternatywnym preparatem. Z grupy 25 pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie desloratadyną w dawce 20 mg, u 7 pacjentów objawy pokrzywki ustąpiły po zastosowaniu lewocetyryzyny, podczas gdy zmiana leczenia na desloratadynę u 18 pacjentów, którzy nie odpowiadali na pierwotną terapię lewocetyryzyną nie wpłynęła na zmianę nasilenia zmian skórnych

Ocena stopnia dyskomfortu związanego z objawami pokrzywki za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) umożliwiła podział pacjentów na 3 grupy: pacjentów odpowiadających na leczenie niskimi dawkami (10% pacjentów, u których dawka 5 mg desloratadyny lub lewocetyryzyny powoduje >90% poprawę), pacjentów nieodpowiadających na leczenie (15% pacjentów, u których dawka 20 mg desloratadyny lub lewocetyryzyny powoduje <10% poprawę) oraz pacjentów odpowiadających na leczenie wysokimi dawkami (75% pacjentów raportujących poprawę w wyniku zastosowania wysokich dawek leków przeciwhistaminowych). Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w dawkach 5 mg, 10 mg oraz 20 mg i wykazujących ponad 50% poprawę w zakresie odczucia komfortu w przebiegu pokrzywki wynosił odpowiednio: 41%, 56% oraz 63% w grupie pacjentów otrzymujących desloratadynę oraz 52%, 65% oraz 74% w przypadku stosowania lewocetyryzyny.

**Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, którzy raportowali >50% poprawę w zakresie odczucia komfortu ocenianego w skali VAS w czasie leczenia przewlekłej pokrzywki Staevska 2010.**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=40) n (%)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=40) n (%)	RB (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Dawka 5 mg	16 (41%)	21 (52%)	0,76 (95% CI: 0,47; 1,22)	>0,05
Dawka 10 mg	22 (56%)	26 (65%)	0,85 (95% CI: 0,58; 1,21)	>0,05
Dawka 20 mg	25 (63%)	30 (74%)	0,83 (95% CI: 0,60; 1,12)	>0,05

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną i lewocetyryzyną w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia >50% poprawy dotyczącej odczucia komfortu ocenianego w skali VAS ( $p>0,05$ )

Jakość życia pacjentów oceniano na podstawie kwestionariusza CU-QoL, w którym określano: nasilenie świądu, powiększanie się zmian skórnych, wpływ zmian na codzienną aktywność, jakość snu, wygląd oraz ograniczenia związane z objawami pokrzywki. Wykazano, że poprawa jakości życia zwiększała się wraz ze zwielokrotnieniem dawek leków przeciwhistaminowych, przy czym korzyści ze stosowania lewocetyryzyny były większe niż w przypadku stosowania desloratadyny.

Do wielośrodowego badania klinicznego Potter 2009- NCT00264303 przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem włączono pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Pacjentów w losowy sposób przydzielono do jednej z dwóch grup: otrzymującej desloratadynę w dawce 5 mg/dobę (n=448) lub lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę (n=438). Okres leczenia/obserwacji wynosił 4 tygodnie. tj. w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem czyli grupach, do których pacjenci zostali wyjściowo przydzieleni w trakcie randomizacji.

Pacjenci oceniali stopień nasilenia i czas trwania świądu skóry przez ostatnie 24 godziny, a także liczbę i rozmiar bąbli pokrzywkowych w skali 4-stopniowej występujących w godzinach wieczornych w trakcie całego trwania badania.

Nasilenie świądu oceniano w skali 4-stopniowej (0-brak objawów, 3-ciężkie nasilenie świądu zaburzające codzienną aktywność i/lub sen). Czas trwania świądu oceniano według punktacji: 0-brak, 1- <1 godzina, 2- 1-6 godzin, 3- >6 godzin. Liczbę bąbli pokrzywkowych oceniano zgodnie z punktacją: 0-brak bąbli, 1- do 20 bąbli w czasie 24 godzin, 2- 21-50 bąbli/24 godziny, 3- ponad 50 bąbli/24 godziny.

**Tabela 25. Zmiany nasilenia objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej względem wartości wyjściowych i różnica zmian pomiędzy grupami**

Oceniany punkt końcowy		Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę (n=443/444 <sup>^</sup> ) średnia zmiana (SE)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=434) średnia zmiana (SE)	Średnia różnica zmian, MD (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
objawu	okres leczenia				
Nasilenie świądu	1. tydzień	1,18 (0,04)	1,02 (0,04)	<b>0,16</b> (95% CI: 0,07; 0,26)	<b>&lt;0,001</b>
	4 tygodnie	0,99 (0,04)	0,86 (0,04)	<b>0,13</b> (95% CI: 0,04; 0,22)	<b>0,004</b>
Czas trwania świądu	1. tydzień	1,24 (0,04)	1,08 (0,04)	<b>0,16</b> (95% CI: 0,06; 0,26)	<b>0,002</b>
	4 tygodnie	1,05 (0,04)	0,93 (0,04)	<b>0,12</b> (95% CI: 0,03; 0,22)	<b>0,009</b>
Liczba bąbli	1. tydzień	1,05 (0,04)	0,96 (0,04)	0,09 (95% CI: -0,00; 0,18)	0,054
	4 tygodnie	0,89 (0,04)	0,85 (0,04)	0,04 (95% CI: -0,04; 0,13)	0,353
Wielkość bąbli	1. tydzień	1,12 (0,04)	1,01 (0,04)	0,11 (95% CI: 0,01; 0,21)	0,025
	4 tygodnie	0,97 (0,04)	0,89 (0,04)	0,08 (95% CI: -0,01; 0,17)	0,085
Łączna ocena nasilenia CIU <sup>^^</sup>	1. tydzień	2,23 (0,08)	1,98 (0,08)	0,25 (95% CI: 0,08; 0,43)	0,005
	4 tygodnie	1,88 (0,07)	1,71 (0,07)	<b>0,17</b> (95% CI: 0,01; 0,34)	<b>0,041</b>

<sup>^</sup> liczebność grupy w 1. tygodniu/liczebność grupy brana pod uwagę w ocenie całego okresu leczenia. <sup>^^</sup> łącznie dla nasilenia świądu oraz liczby bąbli pokrzywkowych. \*wartości podane w publikacji referencyjnej Potter 2009.

Wykazano, że zarówno desloratadyna, jak i lewocetyryzyna wpłynęły na zmniejszenie nasilenia świądu w już czasie pierwszego tygodnia leczenia względem wartości wyjściowych. Różnice zmian nasilenia świądu pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść lewocetyryzyny od dnia 1. (MD=0,15; 95% CI: 0,03; 0,27; p=0,013) poprzez cały okres leczenia (p=0,004). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną w zakresie zmian liczby bąbli pokrzywkowych zarówno w pierwszym tygodniu leczenia (p=0,054), jak i w całym okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie (p=0,353), a także w odniesieniu do zmian wielkości bąbli pokrzywkowych w czasie 4 tygodni leczenia (p=0,085). W ocenie łącznych zmian nasilenia objawów pokrzywki wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lewocetyryzyny względem desloratadyny (p=0,041).

**Tabela 26. Zmiany nasilenia świądu w czasie pierwszego tygodnia leczenia Potter 2009.**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę (N=443) n (%)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna 5 mg/dobę (N=434) n (%)	RB/RR (95% CI)* NNH (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Brak świądu/łagodne nasilenie	208* (47%)	243* (56%)	<b>RB=0,84</b> <b>(95% CI: 0,74; 0,95)</b> <b>NNH=12 [7; 42]</b>	<b>&lt;0,05</b>
Umiarkowane nasilenie świądu	182* (41%)	161* (37%)	1,11 (95% CI: 0,94; 1,31)	>0,05
Ciężkie nasilenie świądu	58* (13%)	30* (7%)	<b>1,89</b> <b>(95% CI: 1,25; 2,88)</b> <b>NNH=17 [10; 45]</b>	<b>&lt;0,05</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie zmian nasilenia świądu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (desloratadyną w dawce 5 mg/dobę a lewocetyryzyną w dawce 5 mg/dobę) odnośnie ryzyka względnego utrzymywania się świądu o umiarkowanym nasileniu w czasie pierwszego tygodnia leczenia ( $p>0,05$ ). Raportowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie większego prawdopodobieństwa wystąpienia braku świądu lub jego łagodnego nasilenia w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w porównaniu do grupy otrzymującej desloratadynę ( $p<0,05$ ). Parametr NNH wyniósł 12, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny dwunastu pacjentom z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wiąże się z brakiem ustąpienia świądu/zmniejszenia jego nasilenia dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień. Ponadto, wykazano również istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia świądu o ciężkim nasileniu w pierwszym tygodniu leczenia w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w porównaniu do grupy pacjentów stosujących desloratadynę ( $p<0,05$ ). Parametr NNH wyniósł 17, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny siedemnastu pacjentom z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wiąże się z ryzykiem utrzymywania się świądu o ciężkim nasileniu dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień.

**Tabela 27. Zmiany nasilenia świądu w czasie całego okresu leczenia wynoszącego 4 tygodnie Potter 2009**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę (N=444) n (%)	Grupa kontrolna Lewocetyryzyna 5 mg/dobę (N=434) n (%)	RB/RR (95% CI)* NNH (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
Brak świądu/łagodne nasilenie	253* (57%)	291* (67%)	<b>RB=0,85</b> <b>(95% CI: 0,76; 0,94)</b> <b>NNH=10 [7; 28]</b>	<b>&lt;0,05</b>
Umiarkowane nasilenie świądu	151* (34%)	117* (27%)	<b>1,26</b> <b>(95% CI: 1,03; 1,54)</b> <b>NNH=15 [8; 105]</b>	<b>&lt;0,05</b>
Ciężkie nasilenie świądu	40* (9%)	26* (6%)	1,50 (95% CI: 0,94; 2,41)	>0,05

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę, a stosowaniem lewocetyryzyny desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę w zakresie ryzyka względnego utrzymywania się świądu o ciężkim nasileniu w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie ( $p>0,05$ ). Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść grupy kontrolnej odnośnie względnego prawdopodobieństwa wystąpienia braku świądu lub jego łagodnego nasilenia (parametr NNH wyniósł 10, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny dziesięciu pacjentom z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wiąże się z brakiem ustąpienia świądu/brakiem łagodnego nasilenia świądu dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie) oraz ryzyka utrzymywania się świądu o umiarkowanym nasileniu (parametr NNH wyniósł 15, co oznacza, że

podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny piętnastu pacjentom z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wiąże się z utrzymywaniem się świada o umiarkowanym nasileniu dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie) przez okres 4 tygodni leczenia ( $p < 0,05$ ).

Analiza zmian jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) wykazała poprawę w zakresie ogólnej oceny wskaźnika DLQI, jak i w poszczególnych subskałach (funkcjonowanie fizyczne, społeczne i emocjonalne) zarówno w grupie pacjentów otrzymujących desloratadynę, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej lewocetyryzynę.

**Tabela 28. Zmiany jakości życia oceniane za pomocą wskaźnika DLQI – zadowolenie pacjentów i lekarzy prowadzących z zastosowanego leczenia w pierwszym tygodniu oraz całym okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie Potter 2009**

Oceniany punkt końcowy		Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę		Grupa kontrolna lewocetyryzyna 5 mg/dobę		MD (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
parametr	okres leczenia	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Ogólna ocena zadowolenia pacjentów	1. tydzień	442	6,57 (2,70)	432	7,04 (2,48)	-0,47 (95% CI: -0,81; -0,13)	<0,05 0,012**
	4 tygodnie	418	7,33 (2,64)	422	7,62 (2,68)	-0,29 (95% CI: -0,65; 0,07)	>0,05 0,021**
Ogólna ocena zadowolenia lekarzy	1. tydzień	443	6,78 (2,65)	436	7,20 (2,36)	-0,42 (95% CI: -0,75; -0,09)	<0,05 0,03**
	4 tygodnie	423	7,46 (2,61)	419	7,65 (2,60)	-0,19 (95% CI: -0,54; 0,16)	>0,05 0,136**
Łączna wartość wskaźnika DLQI	wyjściowo	262	12,16 (6,68)	255	11,58 (6,31)	0,58 (95% CI: -0,54; 1,70)	>0,05
	1. tydzień	297	4,89 (5,10)	288	4,34 (4,86)	0,55 (95% CI: -0,26; 1,36)	>0,05
	4 tygodnie	299	3,22 (4,56)	293	2,65 (4,24)	0,57 (95% CI: -0,14; 1,28)	>0,05

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. \*\* wartości podane w publikacji Potter 2009.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść lewocetyryzyny względem desloratadyny w odniesieniu do stopnia zadowolenia z zastosowanego leczenia w ocenie pacjentów, jak i lekarzy w pierwszym tygodniu leczenia ( $p < 0,05$ ), niemniej jednak w ocenie lekarzy prowadzących leczenie różnica pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną była nieistotna statystycznie dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tygodnie ( $p > 0,05$ ). Wyniki porównania przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy wskazały także na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ogólnej oceny stopnia zadowolenia pacjentów z zastosowanego leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie ( $p > 0,05$ ), choć wartość p podana przez autorów badania Potter 2009 wskazywała na istotną statystycznie różnicę pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną ( $p = 0,021$ ). Różnice te mogły wynikać z zastosowania odmiennych technik analizy statystycznej.

W zakresie zmian wskaźnika DLQI odzwierciedlającego jakość życia pacjentów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną, zarówno w 1. tygodniu leczenia, jak i w całym okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie (w obu przypadkach:  $p > 0,05$ ).

Dodatkowo po upływie 3. oraz 4. tygodnia pacjenci oraz lekarze prowadzący oceniali stopień zadowolenia z zastosowanego leczenia za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS: 0 – silne niezadowolenie, 10 – duże zadowolenie).

**Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentów, którzy raportowali zadowolenie z efektów zastosowanego leczenia manifestujących się m.in. zmniejszeniem nasilenia objawów pokrzywki, oceniane w skali VAS w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie Potter 2009**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Grupa kontrolna Lewocetyryzyna 5 mg/dobę	RB (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Zadowolenie z efektów leczenia, n (%) / N	417 (93,9%)/444	416 (95,9%)/434	0,98 (95% CI: 0,95; 1,01)	>0,05

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Subiektywne odczucie zmniejszenia nasilenia objawów pokrzywki i zadowolenie z zastosowanego leczenia raportowało 93,9% pacjentów otrzymujących desloratadynę oraz 95,9% pacjentów z grupy kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).

Ocena wpływu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną na jakość snu wykazała, że przed leczeniem ponad 90% pacjentów w obu grupach raportowało pewien wpływ choroby na jakość snu, a około 80% tych pacjentów określiło raportowany wpływ jako umiarkowany lub poważny.

**Tabela 30. Ocena wpływu objawów pokrzywki na jakość snu w czasie pierwszego tygodnia leczenia oraz w czasie całego okresu leczenia wynoszącego 4 tygodnie Potter 2009**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Grupa kontrolna Lewocetyryzyna 5 mg/dobę	RB (95% CI)* NNH (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Brak wpływu na sen w czasie 1. tygodnia, n (%) / N	182* (41,1%)/443	212* (48,8%)/434	<b>0,84</b> (95% CI: 0,73; 0,97) 13 [7; 85]	<0,05
Brak wpływu na sen w czasie 4 tygodni, n (%) / N	281* (63,2%)/444	287* (66,2%)/434	0,96 (95% CI: 0,87; 1,06)	>0,05

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie oceny wpływu objawów pokrzywki na jakość snu w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę a lewocetyryzyną podawaną w dawce 5 mg/dobę ( $p > 0,05$ ). Niemniej jednak w pierwszym tygodniu leczenia obserwowano istotną statystycznie większą korzyść z zastosowania lewocetyryzyny niż desloratadyny w odniesieniu do braku wpływu objawów pokrzywki na jakość snu ( $p < 0,05$ ). Parametr NNH wyniósł 13, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny trzynastu pacjentom wiąże się z negatywnym oddziaływaniem objawów pokrzywki na jakość snu dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień.

Stopień stosowania się do zaleceń/wymogów leczenia (ang. *compliance*) zdefiniowano jako odsetek całkowitej liczby tabletek przydzielonych pacjentom i przyjętych w okresie od randomizacji do zakończenia badania.

**Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) w zakresie od 80% do 120% Potter 2009**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana Desloratadyna 5 mg/dobę (N=448)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna 5 mg/dobę (N=438)	RB (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Stosowanie się do	428* (95,6%)	421* (96,1%)	0,99 (95% CI: 0,97; 1,02)	>0,05



zaleceń lekarskich w 80-120% n (%)				
------------------------------------------	--	--	--	--

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do stopnia stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (w 80-120%) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą desloratadynę w dawce 5 mg/dobę, a grupą kontrolną otrzymującą lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę ( $p > 0,05$ ).

### **Hong 2010 (opisano w oparciu o abstrakt)**

Do randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego dostępnego w postaci abstraktu Hong 2010 włączono 64 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących: desloratadynę w dawce 5 mg/dobę lub lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę. Okres leczenia/ obserwacji wynosił 6 tygodni. Na podstawie abstraktu nie można określić rodzaju przeprowadzonej analizy wyników (ITT/PPA).

W badaniu oceniano stopień odpowiedzi na zastosowane leczenie określany przez samych pacjentów, jak i lekarzy prowadzących za pomocą 5-stopniowej skali: 1 – całkowite ustąpienie objawów, 2 – znaczne ustąpienie objawów, 3 – umiarkowane ustąpienie objawów, 4 – nieznaczne ustąpienie objawów, 5 – niepowodzenie leczenia. Oceny dokonywano co 2 tygodnie.

W analizie wieloczynnikowej, wzięwszy pod uwagę czynniki takie jak: wiek, płeć, indeks masy ciała, funkcjonowanie nerek/wątroby, problemy zdrowotne, zmiany stosowanych leków oraz stosowanie innych leków, wykazano, że lewocetyryzyna wiązała się z wystąpieniem niezależnie lepszej odpowiedzi na leczenie niż desloratadyna ( $p = 0,0468$ ) Hong 2010.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

## **ALERGICZNE ZAPALENIE BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA**

### **DESLORATADYNA VS LORATADYNA**

#### **Okresowe (sezonowe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa**

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było dla:

- okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz następujących punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych (Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, Meltzer 2006, Pradalier A., et al. 2007, Nayak AS 2001, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009 vs Van Cauwenberge 2000), bólów głowy (Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, Meltzer 2006, Salmun LM., et al. 2002, Nayak AS 2001, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009 vs Del Carpio 1989, Hong 1988, Van Cauwenberge 2000), senności (Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, Salmun LM., et al. 2002, Nayak AS 2001, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009 vs Del Carpio 1989, Hong 1988, Van Cauwenberge 2000), suchości w jamie ustnej (Demoly 2009 vs Del Carpio 1989, Hong 1988), zmęczenia (Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, Salmun LM., et al. 2002, Bachert 2009 vs Del Carpio 1989, Van Cauwenberge 2000), nudności (Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, Demoly 2009 vs Van Cauwenberge 2000), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, Meltzer 2006, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009 vs Van Cauwenberge 2000),
- okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 1 tydzień oraz następujących punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych (Raphael et al., 2006 vs Kaiser 2008), bólów głowy (Raphael et al., 2006 vs Kaiser 2008).

Uwzględnione w badaniach wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT (za wyjątkiem badania Kaiser 2008 stanowiącego analizę *post-hoc*). W badaniach Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, Berger 2006,

Van Cauwenberge 2000 raportowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją MedDRA (w pozostałych publikacjach nie podano informacji w tym zakresie).

### Okres obserwacji 2 tygodnie

**Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
<b>Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N</b>	20 (7,2%)/276 Bousquet J. et al., 2009- NCT00406783, 15 (%*)/109 Meltzer 2006 <sup>^</sup> 53* (22,7%)/234 Pradaliar A., et al. 2007 33* (19%)/172 Nayak AS 2001 <sup>^</sup> 11 *(9,3%)/118 Demoly 2009 <sup>^</sup> 31* (10,7%)/290 Berger 2006 48 (20%)/242 Bachert 2009 <sup>^</sup>	19 (7,0%)/271 Bousquet J. et al., 2009- NCT00406783, 9 (%*)/111 Meltzer 2006 <sup>^</sup> 48* (19,3%)/249 Pradaliar A., et al. 2007 24* (14%)/174 Nayak AS 2001 <sup>^</sup> 8* (7,0%)/115 Demoly 2009 <sup>^</sup> 19* (13,2%)/144 Berger 2006 48 (19%)/245 Bachert 2009 <sup>^</sup>	33 (14,7%)/225 Van Cauwenberge 2000	40 (17,5%)/228 Van Cauwenberge 2000
	*RR=0,94 (95% CI: 0,59; 1,49); p>0,05			
<b>Bóle głowy, n (%) / N</b>	7 (2,5%)/276 Bousquet J. et al., 2009- NCT00406783, 8 (7,3%)/109 Meltzer 2006 10*(6%)/172 Salmun LM., et al. 2002 10* (6%)/172 Nayak AS 2001 9 (7,6%)/118 Demoly 2009 3 (1,0%)/290 Berger 2006 27 (11,2%)/242 Bachert 2009	5 (1,8%)/271 Bousquet J. et al., 2009- NCT00406783, 10 (9,1%)/111 Meltzer 2006 9* (5%)/174 Salmun LM., et al. 2002 9* (5%)/174 Nayak AS 2001 11 (9,6%)/115 Demoly 2009 2 (1,4%)/144 Berger 2006 25 (10,2%)/245 Bachert 2009	9* (9%)/105 Del Carpio 1989 2 (9,5%)/21 Hong 1988 5 (2,2%)/225 Van Cauwenberge 2000	9 *(9%)/105 Del Carpio 1989 1 (4,5%)/22 Hong 1988 6 (2,6%)/228 Van Cauwenberge 2000
	*RR=1,03 (95% CI: 0,49; 2,17); p>0,05			
<b>Senność, n (%) / N</b>	3 (1,1%)/276 Bousquet J. et al., 2009- NCT00406783, 3* (2%)/172 Salmun LM., et al. 2002 3* (2%)/172 Nayak AS 2001 2 (1,7%)/118 Demoly 2009 2 (0,7%)/290 Berger 2006 9 (3,7%)/242 Bachert 2009	1 (0,4%)/271 Bousquet J. et al., 2009- NCT00406783, 3* (2%)/174 Salmun LM., et al. 2002 3* (2%)/174 Nayak AS 2001 2 (1,7%)/115 Demoly 2009 0 (0,0%)/144 Berger 2006 8 (2,4%)/245 Bachert 2009	8* (8%)/105 Del Carpio 1989 1 (%*)/21 Hong 1988 3 (1,3%)/225 Van Cauwenberge 2000	11* (10%)/105 Del Carpio 1989 0 (0,0%)/22 Hong 1988 5 (2,2%)/228 Van Cauwenberge 2000
	*RR=0,90 (95% CI: 0,35; 2,35); p>0,05			
<b>Suchość w jamie ustnej, n (%) / N</b>	5 (4,2%)/118 Demoly 2009	1 (0,9%)/115 Demoly 2009	4* (4%)/105 Del Carpio 1989 1 (%*)/21 Hong 1988	4* (4%)/105 Del Carpio 1989 0 (0,0%)/22 Hong 1988
	*RR=5,83 (95% CI: 0,49; 68,96); p>0,05			
<b>Zmęczenie, n (%) / N</b>	3 (1,2%)/276 Bousquet J. et al., 2009- NCT00406783, (2%)/172 Salmun LM., et al. 2002 3 (1,2%)/242 Bachert 2009	0 (0,0%)/271 Bousquet J. et al., 2009- NCT00406783, 1 (<1%)/174 Salmun LM., et al. 2002 6 (2,4%)/245 Bachert 2009	1* (1%)/105 Del Carpio 1989 1 (0,4%)/225 Van Cauwenberge 2000 <sup>^^</sup>	5* (5%)/105 Del Carpio 1989 4 (1,8%)/228 Van Cauwenberge 2000 <sup>^^</sup>

Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
*RR=0,25 (95% CI: 0,04; 1,61); p>0,05				
Nudności, n (%) / N	2 (0,7%)/276 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 1 (0,8%)/118 Demoly 2009	3 (1,1%)/271 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 3 (2,6%)/115 Demoly 2009	3 (1,3%)/225 Van Cauwenberge 2000	2 (0,9%)/228 Van Cauwenberge 2000
*RR=0,76 (95% CI: 0,08; 7,29); p>0,05				
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%) / N	4 (1,4%)/276 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 2 (%*)/109 Meltzer 2006 3 (2,5%)/118 Demoly 2009 3 (%*)/290 Berger 2006 2 (<1%)/242 Bachert 2009	4 (1,5%)/271 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 0 (0,0%*)/111 Meltzer 2006 5 (4,5%*)/115 Demoly 2009 1 (%*) /144 Berger 2006 5 (2%)/245 Bachert 2009	7 (%*)/225 Van Cauwenberge 2000	5 (%*)/228 Van Cauwenberge 2000
*RR=1,15 (95% CI: 0,29; 4,50); p>0,05				

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a loratadyną w dawce 10 mg/dobę w zakresie wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, bólów głowy, senności, suchości w jamie ustnej, nudności, zmęczenia oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; w wszystkich przypadkach p>0,05) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

### Okres obserwacji 1 tydzień

**Tabela 33. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 1 tydzień (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	33 (16,3%)/202 Raphael et al., 2006	17 (8,3%)/204 Raphael et al., 2006	9* (7,6%)/119 Kaiser 2008	34* (9,5%)/357 Kaiser 2008
*RR=1,56 (95% CI: 0,64; 3,81); p>0,05				
Bóle głowy, n (%) / N	8 (4,1%)/202 Raphael et al., 2006	1 (<1%)/204 Raphael et al., 2006	8*(6,7%)/119 Kaiser 2008	25* (7,0%)/357 Kaiser 2008
*RR=7,76 (95% CI: 0,85; 70,55); p>0,05				

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do ryzyka względnego wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia bólów głowy w okresie leczenia/obserwacji wynoszącego 1 tydzień na podstawie przeprowadzonych porównań pośrednich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a loratadyną podawaną w dawce 10 mg/dobę (w obu przypadkach p>0,05).

### **Przewlekłe (całoroczne) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa**

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było dla:

- okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 3-4 tygodnie oraz następujących punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: bólów głowy (Bousquet 2010, Kim 2006, Simons 2003, Holmberg 2009 vs Frølund 1990 ),

Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

senności (Bousquet 2010 vs Frølund 1990 ), suchości w jamie ustnej (Simons 2003 vs Frølund 1990 ), zmęczenia (Bousquet 2010 vs Frølund 1990 ).

Wyniki w uwzględnionych badaniach przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana.

**Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
<b>Bóle głowy, n (%) / N</b>	6 (1,7%)/360 Bousquet 2010 33 (6%)/591 Kim 2006 25 (7,4%)/337 Simons 2003 9* (3%)/293 Holmberg 2009	7 (2,0%)/356 Bousquet 2010 36 (6%)/588 Kim 2006 24 (7,1%)/339 Simons 2003 12* (4%)/291 Holmberg 2009	2 (%*)/51 Frølund 1990	1 (%*)/53 Frølund 1990
	*RR=1,92 (95% CI: 0,18; 20,95); p>0,05			
<b>Senność , n (%) / N</b>	8 (2,2%)/360 Bousquet 2010	1 (0,3%)/356 Bousquet 2010	1 (%*)/51 Frølund 1990	0 (0,0%)/53 Frølund 1990
	*Peto OR=36,64 (95% CI: 0,59; 2289,75); p>0,05			
<b>Suchość w jamie ustnej, n (%) / N</b>	8 (2,4%)/337 Simons 2003	6 (1,8%)/339 Simons 2003	1 (%*)/51 Frølund 1990	0 (0,0%)/53 Frølund 1990
	*Peto OR=10,35 (95% CI: 0,18; 600,35); p>0,05			
<b>Zmęczenie, n (%) / N</b>	7 (1,9%)/360 Bousquet 2010	9 (2,5%)/356 Bousquet 2010	10 (%*)/51 Frølund 1990	2 (%*)/53 Frølund 1990
	*RR=4,00 (95% CI: 0,68; 23,32); p>0,05			

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a loratadyną podawaną w dawce 10 mg/dobę w zakresie wszystkich analizowanych powyżej działań niepożądanych (ryzyko wystąpienia: bólów głowy, senności, suchości w jamie ustnej, zmęczenia; we wszystkich przypadkach p>0,05) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie.

#### DESLORATADYNA vs CETYRYZYNA

##### **Okresowe (sezonowe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa**

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez placebo możliwe było jedynie dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych (Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783,, Meltzer 2006, Pradalier A., et al. 2007, Nayak AS 2001, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009 vs Noonan 2003, Kuna 2009, Howarth 1999), bólów głowy (Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783,, Meltzer 2006, Salmun LM., et al. 2002, Nayak AS 2001, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009 vs Lockey 1996, Kuna 2009, Howarth 1999), senności (Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783,, Salmun LM., et al. 2002, Nayak AS 2001, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009 vs Lockey 1996, Noonan 2003, Kuna 2009, Howarth 1999), zmęczenia (Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783,, Salmun LM., et al. 2002, Bachert 2009 vs Lockey 1996, Noonan 2003, Kuna 2009, Howarth 1999), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych bólów głowy (Bousquet

Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

J. et al., 2009-NCT00406783,, Meltzer 2006, Demoly 2009, Berger 2006, Bachert 2009 vs Lockey 1996, Noonan 2003, Kuna 2009, Howarth 1999). We wszystkich badaniach wyniki wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono dla populacji ITT. Działania niepożądane raportowane w badaniach Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783,, Berger 2006, Kuna 2009 przedstawiono zgodnie z klasyfikacją MedDRA (w pozostałych publikacjach nie podano informacji w tym zakresie).

**Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
<b>Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N</b>	20 (7,2%)/276 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 15 (%*)/109 Meltzer 2006 <sup>^</sup> 53* (22,7%)/234 Pradaliar A., et al. 2007 33* (19%)/172 Nayak AS 2001 <sup>^</sup> 11* (9,3%)/118 Demoly 2009 <sup>^</sup> 31* (10,7%)/290 Berger 2006 48 (20%)/242 Bachert 2009 <sup>^</sup>	19 (7,0%)/271 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 9 (%*)/111 Meltzer 2006 <sup>^</sup> 48* (19,3%)/249 Pradaliar A., et al. 2007 24* (14%)/174 Nayak AS 2001 <sup>^</sup> 8* (7,0%)/115 Demoly 2009 <sup>^</sup> 19* (13,2%)/144 Berger 2006 48 (19%)/245 Bachert 2009 <sup>^</sup>	46* (23%*)/200 Noonan 2003 67 (29,6%)/226 Kuna 2009 53 (25%)/209 <sup>^</sup> Howarth 1999	39* (19%*)/203 Noonan 2003 82 (36,0%)/228 Kuna 2009 52 (25%)/209 <sup>^</sup> Howarth 1999
	*RR=1,08 (95% CI: 0,83; 1,39); p>0,05			
<b>Bóle głowy, n (%) / N</b>	7 (2,5%)/276 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 8 (7,3%)/109 Meltzer 2006 10* (6%)/172 Salmun LM., et al. 2002 10* (6%)/172 Nayak AS 2001 9 (7,6%)/118 Demoly 2009 3 (1,0%)/290 Berger 2006 27 (11,2%)/242 Bachert 2009	5 (1,8%)/271 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 10 (9,1%)/111 Meltzer 2006 9* (5%)/174 Salmun LM., et al. 2002 9* (5%)/174 Nayak AS 2001 11 (9,6%)/115 Demoly 2009 2 (1,4%)/144 Berger 2006 25 (10,2%)/245 Bachert 2009	29 (27,6%)/105 Lockey 1996 31 (13,7%)/226 Kuna 2009 15 (7%)/209 Howarth 1999	41 (39,8%)/103 Lockey 1996 19 (8,3%)/228 Kuna 2009 16 (8%)/209 Howarth 1999
	*RR=0,95 (95% CI: 0,62; 1,46); p>0,05			
<b>Senność, n (%) / N</b>	3 (1,1%)/276 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 3* (2%)/172 Salmun LM., et al. 2002 3* (2%)/172 Nayak AS 2001 2 (1,7%)/118 Demoly 2009 2 (0,7%)/290 Berger 2006 9 (3,7%)/242 Bachert 2009	1 (0,4%)/271 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 3* (2%)/174 Salmun LM., et al. 2002 3* (2%)/174 Nayak AS 2001 2 (1,7%)/115 Demoly 2009 0 (0,0%)/144 Berger 2006 8 (2,4%)/245 Bachert 2009	3 (2,9%)/105 Lockey 1996 1 (0,5%)/200 Noonan 2003 5 (2,2%)/226 Kuna 2009 7 (3%)/209 Howarth 1999	12 (11,7%)/103 Lockey 1996 3/(1,5%)/203 (Noonan 2003 17 (7,5%)/228 Kuna 2009 13 (6%)/209 Howarth 1999
	*RR=0,44 (95% CI: 0,19; 1,02); p>0,05			
<b>Zmęczenie, n (%) / N</b>	3 (1,2%)/276 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 3* (2%)/172 Salmun LM., et al. 2002 3 (1,2%)/242 Bachert 2009	0 (0,0%)/271 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 1 (<1%)/174 Salmun LM., et al. 2002 6 (2,4%)/245 Bachert 2009	0 (0,0%)/105 Lockey 1996 2 (1%)/200 Noonan 2003 7 (3,1%)/226 Kuna 2009 2 (1%)/209 Howarth 1999	4 (3,9%)/103 Lockey 1996 2 (1%)/203 Noonan 2003 11 (4,8%)/228 Kuna 2009 5 (2%)/209 Howarth 1999
	*RR=0,44 (95% CI: 0,19; 1,02); p>0,05			

Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

*RR=0,61 (95% CI: 0,17; 2,27); p>0,05				
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%) / N	4 (1,4%)/276 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 2 (%)/109 Meltzer 2006 3 (2,5%)/118 Demoly 2009 3 (%)/290 Berger 2006 2 (<1%)/242 Bachert 2009	4 (1,5%)/271 Bousquet J. et al., 2009-NCT00406783, 0 (0,0%)/111 Meltzer 2006 5 (4,5%)/115 Demoly 2009 1 (%)/144 Berger 2006 5 (2%)/245 Bachert 2009	2 (%)/105 Lockey 1996 6 (3%)/200 Noonan 2003 3 (1,3%)/226 Kuna 2009 4 (2%)/209 Howarth 1999	4 (%)/103 Lockey 1996 1 (0,5%)/203 Noonan 2003 0 (0,0%)/228 Kuna 2009 1 (<1%)/209 Howarth 1999
	*RR=1,69 (95% CI: 0,46; 6,19); p>0,05			

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę w zakresie wszystkich analizowanych powyżej działań niepożądanych (ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, bólów głowy, senności, zmęczenia, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; we wszystkich przypadkach p>0,05) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez feksofenadynę możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktu końcowego – ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (Berger 2006, Wilson 2002 vs Howarth 1999, Hampel F., et al. 2003). We wszystkich badaniach wyniki wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana. Tylko w badaniu Berger 2006 podano informację, że raportowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

W publikacji Howarth 1999, za wyjątkiem częstości występowania działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem, występowanie poszczególnych rodzajów działań niepożądanych oraz odsetek pacjentów rezygnujących z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych podano łącznie dla obu dawek feksofenadyny tj. 120 mg/dobę oraz 180 mg/dobę, stąd też danych tych nie uwzględniono w ramach niniejszego porównania pośredniego.

**Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane oraz działania niepożądane określone jako związane z zastosowanym leczeniem w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez feksofenadynę; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		feksofenadyna 180 mg/dobę	feksofenadyna 180 mg/dobę	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	31* (10,7%)/290 Berger 2006 4 (8,2%)/49 Wilson 2002	52* (18,1%)/288 Berger 2006 6 (12,2%)/49 Wilson 2002	42 (16,9%)/248 Hampel F., et al. 2003	41 (16,6%)/247 Hampel F., et al. 2003
*RR=0,61 (95% CI: 0,35; 1,06); p>0,05				
Działania niepożądane związane z leczeniem, n (%) / N	11* (3,8%)/290 Berger 2006	19* (6,6%)/288 Berger 2006	47 (23%)/208 Howarth 1999 10 (4,0%)/248 Hampel F., et al. 2003	52 (25%)/209 Howarth 1999 12 (4,9%)/247 Hampel F., et al. 2003
*RR=0,52 (95% CI: 0,23; 1,14); p>0,05				

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, a także działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę, a stosowaniem cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (w obu przypadkach:  $p > 0,05$ ).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez bilastynę możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem, bólów głowy, senności, zmęczenia, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (Bachert 2009 vs Kuna 2009). W obu badaniach wyniki wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana. Tylko w badaniu Kuna 2009 podano informację, że raportowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

**Tabela 37. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez bilastynę; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		bilastyna 20 mg/dobę	bilastyna 20 mg/dobę	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	79 (32,6%)/242 Bachert 2009	66 (28,3%)/233 Bachert 2009	56 (24,7%)/227 Kuna 2009	82 (36,0%)/228 Kuna 2009
*RR=0,79 (95% CI: 0,53; 1,17); $p > 0,05$				
Działania niepożądane związane z leczeniem, n (%) / N	48 (20%)/242 Bachert 2009	48 (21%)/233 Bachert 2009	33 (14,5%)/227 Kuna 2009	56 (24,6%)/228 Kuna 2009
*RR=0,57 (95% CI: 0,34; 0,97); $p < 0,05$				
Bóle głowy, n (%) / N	27 (11,2%)/242 Bachert 2009	26 (12,0%)/233 Bachert 2009	24 (10,6%)/227 Kuna 2009	19 (8,3%)/228 Kuna 2009
*RR=1,27 (95% CI: 0,59; 2,73); $p > 0,05$				
Senność, n (%) / N	9 (3,7%)/242 Bachert 2009	9 (3,9%)/233 Bachert 2009	4 (1,8%)/227 Kuna 2009	17 (7,5%)/228 Kuna 2009
*RR=0,23 (95% CI: 0,06; 0,93); $p < 0,05$				
Zmęczenie, n (%) / N	3 (1,2%)/242 Bachert 2009	6 (2,6%)/233 Bachert 2009	1 (0,4%)/227 Kuna 2009	11 (4,8%)/228 Kuna 2009
*RR=0,04 (95% CI: 0,00; 0,51); $p < 0,05$				
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%) / N	2 (<1%)/242 Bachert 2009	1 (<1%)/233 Bachert 2009	1 (<1%)/227 Kuna 2009	0 (0%)/228 Kuna 2009
*Peto OR=13,96 (95% CI: 0,15; 1293,50); $p > 0,05$				

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi pośrednio grupami (desloratadyna w dawce 5 mg/dobę vs cetyryzyna w dawce 10 mg/dobę) na korzyść desloratadyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, senności oraz zmęczenia (w każdym przypadku  $p < 0,05$ ).

Oszacowane w wyniku porównania pośredniego ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz bólów głowy wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (w każdym przypadku  $p > 0,05$ ).

#### DESLORATADYNA vs LEWOCETYRYZYNA

Dodatkowo w ramach oceny profilu bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa uwzględniono również wyniki retrospektywnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego desloratadynę z lewocetyryzyną Layton 2006. W badaniu tym nie oceniano skuteczności klinicznej.

### **Okresowe (sezonowe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa**

#### **Passalacqua 2004**

W badaniu klinicznym Passalacqua 2004 nie raportowano żadnych działań niepożądanych w związku z podaniem pojedynczych dawek desloratadyny (5 mg) lub lewocetyryzyny (5 mg).

#### **Day 2004**

Desloratadyna, jak i lewocetyryzyna stosowane w badaniu Day 2004 były dobrze tolerowane przez pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

W badaniu nie raportowano żadnych ciężkich działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały bóle głowy, jednak w większości przypadków były one określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

**Tabela 38. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w częstością  $\geq 2\%$  w każdej z analizowanych grup (porównanie bezpośrednie; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa) Day 2004.**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=140)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=141)	RR/Peto OR (95% CI)* NNH [95% CI]*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
<b>Działania niepożądane, łącznie, n (%)</b>	68 (48,6%)	59 (41,8%)	1,16 (95% CI: 0,90; 1,51)	>0,05
<b>Podrażnienie oczu, n (%)</b>	0 (0,0%)	2 (1,4%)	Peto OR=0,135 (95% CI: 0,008; 2,174)	>0,05
<b>Niestrawność, n (%)</b>	3 (2,1%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,55 (95% CI: 0,78; 73,18)	>0,05
<b>Nudności, n (%)</b>	1 (0,7%)	3 (2,1%)	0,34 (95% CI: 0,05; 2,31)	>0,05
<b>Ból gardła i krtani, n (%)</b>	4 (2,9%)	0 (0,0%)	<b>Peto OR=7,61 (95% CI: 1,06; 54,57) NNH=35 [15; 635]</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Zmęczenie, n (%)</b>	7 (5,0%)	3 (2,1%)	2,35 (95% CI: 0,68; 8,22)	>0,05
<b>Alergia sezonowa, n (%)</b>	4 (2,9%)	5 (3,5%)	0,81 (95% CI: 0,24; 2,72)	>0,05
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)</b>	6 (4,3%)	8 (5,7%)	0,75 (95% CI: 0,28; 2,03)	>0,05
<b>Ból głowy, n (%)</b>	11 (7,9%)	11 (7,8%)	1,01 (95% CI: 0,46; 2,20)	>0,05
<b>Ból zatok, n (%)</b>	9 (6,4%)	6 (4,3%)	1,51 (95% CI: 0,57; 3,99)	>0,05
<b>Senność, n (%)</b>	1 (0,7%)	3 (2,1%)	0,34 (95% CI: 0,05; 2,31)	>0,05
<b>Napięciowe bóle głowy, n (%)</b>	15 (10,7%)	7 (5,0%)	2,16 (95% CI: 0,93; 5,02)	>0,05
<b>Zatkanie nosa, n (%)</b>	2 (1,4%)	1 (0,7%)	2,01 (95% CI: 0,27; 15,28)	>0,05
<b>Łącznie senność/zmęczenie<sup>^</sup>, n (%)</b>	8 (5,7%)	6 (4,3%)	1,34 (95% CI: 0,05; 3,62)	>0,05
<b>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%)</b>	2 (1,4%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,50 (95% CI: 0,47; 120,44)	>0,05

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą Peto OR. ^ jeden pacjent, który otrzymał lewocetyryzynę raportował wystąpienie zarówno senności, jak i zmęczenia.

Pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących desloratadynę w dawce 5 mg/dobę, a grupą kontrolną otrzymującą lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie



ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, podrażnienia oczu, niestrawności, nudności, zmęczenia, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, bólów zatok, senności, napięciowego bólu głowy zatkanie nosa oraz łącznie senności i zmęczenia; w każdym przypadku  $p > 0,05$ ). Obserwowano jednak istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do większego ryzyka wystąpienia bólu gardła i krtani w grupie badanej ( $p < 0,05$ ). Parametr NNH wyniósł 35, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny trzydziestu pięciu pacjentom wiąże się z wystąpieniem bólu gardła i krtani dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 2 dni.

**W badaniach Ciprandi 2004, Deruaz 2004 brak szczegółowych informacji z zakresu profilu bezpieczeństwa.**

### **Przewlekłe (całoroczne) alergiczne zapalone błony śluzowej nosa**

#### **Ciprandi 2005**

Terapia desloratadyną lub lewocetyryzyną przez okres 4 tygodni oceniana w badaniu klinicznym Ciprandi 2005 była dobrze tolerowana przez pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Jedynie 1 pacjent z grupy badanej zgłaszał wystąpienie sedacji o łagodnym nasileniu.

**W badaniach Bocsan 2011, Lee 2004 brak szczegółowych informacji z zakresu profilu bezpieczeństwa.**

### **badania o niższej wiarygodności – badanie retrospektywne**

#### **Layton 2006**

W retrospektywnym badaniu klinicznym Layton 2006 oceniano ryzyko wystąpienia senności i sedacji w trakcie 30 pierwszych dni leczenia za pomocą desloratadyny lub lewocetyryzyny za pomocą obserwacyjnej kohortowej metody monitorowania leczenia po wypisaniu recepty na lek (ang. *Prescription-Event Monitoring*; PEM). Badanie przeprowadzono w Wielkiej Brytanii.

Pacjenci, którym zaordynowano desloratadynę lub lewocetyryzynę zostali zidentyfikowani w systemie *National Health Service* (NHS) na podstawie bazy danych prowadzonej przez *Prescription Pricing Authority* (PPA). Odpowiednio przygotowany kwestionariusz wysłano do lekarzy pierwszego kontaktu, którzy przepisywali oceniane preparaty, co najmniej 6 miesięcy po dacie wypisania pierwszej recepty dla każdego pacjenta.

Analizowane kohorty składała się z ponad 24 000 pacjentów i były porównywalne pod względem demograficznym (średnia wieku: 37 lat; 60% kobiet). Najczęstszym wskazaniem do stosowania obu leków było alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa bez współistniejącej astmy/świszczącego oddechu (54%).

**Tabela 39. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia senności/sedacji Layton 2006**

Substancja	Całkowita liczba zdarzeń w całej kohorcie w czasie pierwszego miesiąca obserwacji	OR (95% CI) (surowy) [liczba przypadków w grupach] (n=24 195)	OR (95% CI) (adjustowany do płci) [liczba przypadków w grupach] (n=23 718)
Desloratadyna	9/11 828 (0,08%)	4,90 (95% CI: 2,40; 10,02) [9 vs 46]	4,92 (95% CI: 2,41; 10,06) [9 vs 46]
Lewocetyryzyna	46/12 367 (0,37%)		

Wartości podane w publikacji referencyjnej Layton 2006.

Częstotliwość pierwszych raportowanych przypadków senności/sedacji była niska i wynosiła 0,08% (9 pacjentów) w przypadku stosowania desloratadyny oraz 0,37% (46 pacjentów) w wyniku przyjmowania lewocetyryzyny. Obserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść desloratadyny ( $p < 0,0001$ ).

Analizowane działania niepożądane występowały wcześniej w przypadku leczenia desloratadyną niż w czasie stosowania lewocetyryzyny (50% w czasie pierwszych 7 vs 14 dni obserwacji), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie ( $p=0,6487$ ). Niemniej jednak, wraz ze wzrostem kumulatywnej liczby zdarzeń w grupie pacjentów stosujących desloratadynę, różnica ta w odniesieniu do desloratadyny osiągnęła poziom istotności statystycznej (46 vs 28,09;  $p<0,0001$ ) Layton 2006.

Poza sennością/sedacją, jako dodatkowo oceniane działania niepożądane będące efektem depresyjnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy uwzględniono m.in.: zawroty głowy, bóle głowy, migrenę, utratę świadomości, splątanie, złe samopoczucie/niepokój.

**Tabela 40. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia senności/sedacji i wybranych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy Layton 2006**

Substancja	Całkowita liczba zdarzeń w całej kohorcie w czasie pierwszego miesiąca obserwacji	OR (95% CI) (surowy) [liczba przypadków w grupach] (n=24 195)	OR (95% CI) (adjustowany do płci) [liczba przypadków w grupach] (n=23 718)
Desloratadyna	9/11 828 (0,08%)	5,12 (95% CI: 2,51; 10,43) [9 vs 48]	5,13 (95% CI: 2,51; 10,45) [9 vs 48]
Lewocetyryzyna	48/12 367 (0,39%)		

Wartości podane w publikacji referencyjnej Layton 2006.

Wartość OR (oszacowana w zależności od płci pacjentów) wynosząca 5,13 (95% CI: 2,51; 10,45) wskazuje, że stosowanie lewocetyryzyny związane jest ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy, łącznie z nadmierną sennością i sedacją w porównaniu do desloratadyny w okresie obserwacji wynoszącym 30 dni.

## POKRZYWKA

### DESLORATADYNA VS LORATADYNA

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z pokrzywką przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było dla okresu leczenia/obserwacji wynoszącego 4-6 tygodnie oraz punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych (Monroe 2003, Ring 2001, Ortonne 2007 vs Dubertret 1999), bólów głowy (Monroe 2003, Ring 2001 vs Dubertret 1999), nudności (Monroe 2003 vs Dubertret 1999), zmęczenia (Ring 2001 vs Dubertret 1999), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (Monroe 2003, Ring 2001, Ortonne 2007 vs Dubertret 1999). We wszystkich badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana. W żadnej z publikacji nie podano informacji odnośnie rodzaju klasyfikacji zastosowanej przy ocenie raportowanych działań niepożądanych.

**Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodni (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	50 (43,1%)/116 Monroe 2003	42 (38,2%)/110 Monroe 2003	21 (27%)/79 Dubertret 1999	27 (34%)/79 Dubertret 1999
	53 (55,8%)/95 Ring 2001	41 (43,2%)/95 Ring 2001		
	4* (6,2%)/65 Ortonne 2007^	8* (11,1%)/72 Ortonne 2007^		
*RR=0,92 (95% CI: 0,55; 1,55); p>0,05				
Bóle głowy, n (%) / N	18 (15,5%)/116 Monroe 2003	11 (10%)/110 Monroe 2003	5 (6%)/79 Dubertret 1999	5 (6%)/79 Dubertret 1999
	12* (12,6%)/95 Ring 2001	16* (16,8%)/95 Ring 2001		
*RR=1,07 (95% CI: 0,29; 3,93); p>0,05				

Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

Nudności, n (%) / N	7 (6,0%)/116 Monroe 2003	2 (1,8%)/110 Monroe 2003	1 (1%)/79 Dubertret 1999	2 (3%)/79 Dubertret 1999
	*RR=1,66 (95% CI: 0,10; 28,41); p>0,05			
Zmęczenie, n (%) / N	8* (8,4%)/95 Ring 2001	0 (0,0%)/95 Ring 2001	0 (0%)/79 Dubertret 1999	1 (1%)/79 Dubertret 1999
	*Peto OR=1,08 (95% CI: 0,02; 69,60); p>0,05			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%) / N	3 (2,6%*)/116 Monroe 2003 3 (3,2%)/95 Ring 2001 1 (15%*)/65 Ortonne 2007	2 (1,8%*)/110 Monroe 2003 2 (2,1%)/95 Ring 2001 0 (0,0%)/72 Ortonne 2007	0 (0,0%)/80 Dubertret 1999	3 (4%)/79 Dubertret 1999
	*RR=0,23 (95% CI: 0,01; 5,47); p>0,05			

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ działania niepożądane określone jako związane z zastosowanym leczeniem.

Oszacowane ryzyko względne wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, bólów głowy, nudności, zmęczenia oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni wskazało na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę a loratadyną podawaną w dawce 10 mg/dobę (w każdym przypadku p>0,05).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z pokrzywką przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez lewocetyryzynę możliwe było dla okresu leczenia/obserwacji wynoszącego 4 tygodnie oraz punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, senności, bólów głowy, suchości w jamie ustnej (Potter 2009- NCT00264303 vs Anuradha 2010). We wszystkich badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana. Nie podano informacji odnośnie metody klasyfikacji obserwowanych działań niepożądanych.

**Tabela 42. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 tygodnie (porównanie pośrednie przez lewocetyryzynę; pokrzywka)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę Potter 2009 - NCT00264303	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę Anuradha 2010
		lewocetyryzyna 5 mg/dobę	lewocetyryzyna 5 mg/dobę	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	131*/448	148*/438	3/30	5/30
*RR=0,52 (95% CI: 0,13; 2,01); p>0,05				
Senność, n (%) / N	13 (2,9%)/448	26 (5,9%)/438	3/30	2/30
*RR=0,73 (95% CI: 0,12; 4,60); p>0,05				
Bóle głowy, n (%) / N	15 (3,3%)/448	7 (1,6%)/438	0/30	1/30
*RR=0,70 (95% CI: 0,03; 18,63); p>0,05				
Suchość w jamie ustnej, n (%) / N	3 (0,7%)/448	6 (1,4%)/438	0/30	1/30
*RR=0,16 (95% CI: 0,01; 5,13); p>0,05				

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę z loratadyną podawaną w dawce 10 mg/dobę za pomocą wspólnego komparatora – lewocetyryzyny wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, senności, bólów głowy oraz suchości w jamie ustnej (w każdym przypadku p>0,05) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

## DESLORATADYNA VS CETYRYZYNA

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z pokrzywką przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez placebo możliwe było jedynie dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 4-6 tygodnie oraz punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych (Monroe 2003, Ring 2001, Ortonne 2007 vs Breneman 1995), bólów głowy (Monroe 2003, Ring 2001 vs Breneman 1995), suchości w jamie ustnej (Monroe 2003 vs Breneman 1995), zmęczenia (Ring 2001 vs Breneman 1995), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (Monroe 2003, Ring 2001, Ortonne 2007 vs Breneman 1995, Breneman 1996). We wszystkich badaniach wyniki wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana. W żadnej z publikacji nie podano informacji odnośnie rodzaju klasyfikacji zastosowanej do oceny obserwowanych działań niepożądanych.

**Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodni (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	50 (43,1%)/116 Monroe 2003 53 (55,8%)/95 Ring 2001 4* (6,2%)/65 Ortonne 2007 <sup>^</sup>	42 (38,2%)/110 Monroe 2003 41 (43,2%)/95 Ring 2001 8* (11,1%)/72 Ortonne 2007 <sup>^</sup>	15* (25%)/60 Breneman 1995	24* (39%)/62 Breneman 1995
	*RR=0,76 (95% CI: 0,43; 1,36); p>0,05			
Bóle głowy, n (%) / N	18 (15,5%)/116 Monroe 2003 12* (12,6%)/95 Ring 2001	11 (10%)/110 Monroe 2003 16* (16,8%)/95 Ring 2001	10 (17%)/60 Breneman 1995	11 (18%)/62 Breneman 1995
	*RR=1,01 (95% CI: 0,40; 2,53); p>0,05			
Suchość w jamie ustnej, n (%) / N	6 (5,2%)/116 Monroe 2003	5 (4,5%)/110 Monroe 2003	0 (0,0%)/60 Breneman 1995	2 (3%)/62 Breneman 1995
	*RR=0,24 (95% CI: 0,01; 5,95); p>0,05			
Zmęczenie, n (%) / N	8* (8,4%)/95 Ring 2001	0 (0,0%)/95 Ring 2001	0 (0,0%)/60 Breneman 1995	5 (8%)/62 Breneman 1995
	*Peto OR=1,04 (95% CI: 0,11; 10,14); p>0,05			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%) / N	3 (2,6%*)/116 Monroe 2003 3 (3,2%)/95 Ring 2001 1 (15%*)/65 Ortonne 2007	2 (1,8%*)/110 Monroe 2003 2 (2,1%)/95 Ring 2001 0 (0,0%)/72 Ortonne 2007	0 (0%)/60 Breneman 1995 4 (6,2%*)/65 Breneman 1996	2 (3,2%)/62 Breneman 1995 1 (1,7%*)/60 Breneman 1996
	*RR=2,26 (95% CI: 0,27; 18,61); p>0,05			

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> działania niepożądane określone jako związane z zastosowanym leczeniem.

Oszacowane w wyniku porównania pośredniego ryzyko względne wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, bólów głowy, suchości w jamie ustnej, zmęczenia oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę (w każdym przypadku p>0,05).

## DESLORATADYNA VS LEWOCETYRYZYNA

### Staevska 2010

Łącznie 17 pacjentów raportowało wystąpienie działań niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia. Należały do nich: ból biodra, niepokój, nudności, ból głowy i dyskomfort w jamie ustnej podczas stosowania dawki 5 mg (1. tydzień); ból biodra, nudności, bóle głowy, ból brzucha, ból nerki, infekcje wirusowe oraz palpacje serca (bez jednoczesnych zmian w badaniu EKG) podczas stosowania dawki 10 mg w czasie 2. tygodnia;

nudności w czasie stosowania desloratadyny lub lewocetyryzyny w dawce 20 mg leków w trakcie 3. tygodnia terapii, a także nudności, infekcje wirusowe oraz duszności w czasie 4. tygodnia, po zmianie leku na alternatywny (w dawce 20 mg).

**Tabela 44. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane Staevska 2010**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=40)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=40)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	11 (27,5%*)	6 (15,0%*)	1,83 (95% CI: 0,78; 4,42)	>0,05

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie ryzyka względnego wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia wzrastającymi dawkami desloratadyny lub lewocetyryzyny nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ).

W badaniu czynności serca nie wykazano żadnych istotnych klinicznie zmian w wyniku leczenia zarówno desloratadyną, jak i lewocetyryzyną ( $p > 0,05$ ) Staevska 2010.

#### Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną

##### Potter 2009 - NCT00264303

Łącznie 279 z 886 pacjentów włączonych do badania klinicznego Potter 2009 raportowało wystąpienie działań niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia.

**Tabela 45. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, na podstawie referencji Potter 2009**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=448)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=438)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	131* (29,2%)	148* (33,8%)	0,87 (95% CI: 0,71; 1,05)	>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, n (%)	50 (11,2%)	60 (13,7%)	0,81 (95% CI: 0,57; 1,16)	>0,05
Co najmniej 1 działanie niepożądane będące przyczyną wycofania z badania, n (%)	3 (0,7%)	4 (0,9%)	0,73 (95% CI: 0,18; 2,91)	>0,05

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie ryzyka względnego wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem oraz wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądane będącego przyczyną rezygnacji z udziału w badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi desloratadynę i lewocetyryzynę ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 46. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły określone działania niepożądane z częstością co najmniej 1% Potter 2009**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=448)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=438)	RR (95% CI)* NNT (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Suchość w jamie	3 (0,7%)	6 (1,4%)	0,49 (95% CI: 0,13; 1,77)	>0,05

Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

ustnej, n (%)				
Zmęczenie, n (%)	12 (2,7%)	12 (2,7%)	0,98 (95% CI: 0,45; 2,11)	>0,05
Bóle głowy, n (%)	15 (3,3%)	7 (1,6%)	2,10 (95% CI: 0,89; 4,96)	>0,05
Senność, n (%)	13 (2,9%)	26 (5,9%)	<b>0,49 (95% CI: 0,26; 0,93)</b> <b>33 [17; 290]</b>	<b>&lt;0,05</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do ryzyka względnego wystąpienia senności w czasie leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania desloratadyny w porównaniu do lewocetyryzyny ( $p < 0,05$ ). Parametr NNT wyniósł 33, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny trzydziestu trzem pacjentom z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wiąże się z uniknięciem senności dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Pomiędzy grupą badaną otrzymującą desloratadynę, a grupą kontrolną przyjmującą lewocetyryzynę nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: suchości w jamie ustnej, zmęczenia i bólów głowy ( $p > 0,05$ ).

U dwóch pacjentów otrzymujących desloratadynę raportowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych (cukrzyca u jednego pacjenta oraz zawał mięśnia sercowego u drugiego pacjenta), niemniej jednak zdarzenia te zostały określone jako niewiązane z zastosowanym leczeniem.

#### **Hong 2010 (opisano w oparciu o abstrakt)**

W badaniu dostępnym jedynie w postaci abstraktu Hong 2010 potencjalne działanie sedatywne zastosowanych leków przeciwhistaminowych oceniano za pomocą skali *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), *Stanford Sleepiness Scale* (SSS) oraz wizualnej, 10-stopniowej skali analogowej (VAS).

Desloratadyna w istotnie statystycznie mniejszym stopniu niż lewocetyryzyny wpływała na wystąpienie uczucia sedacji/senności ocenianego w skali VAS w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia ( $p = 0,0456$ ). Ocena nasilenia senności w skalach ESS oraz SSS również wskazała na korzyść stosowania desloratadyny niemniej jednak obserwowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej Hong 2010.

Wyniki te sugerują, że desloratadyna powinna być rekomendowana do stosowania u pacjentów, u których wystąpienie efektu sedatywnego jest ściśle przeciwwskazane.

### **Działania niepożądane zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa:**

#### **3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

W wyniku przeszukania własnego stron internetowych, na których publikowane są informacje dotyczące bezpieczeństwa leków (URPL, EMA i FDA), nie zostały odnalezione dodatkowe komunikaty oraz ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, które nie zostałyby uwzględnione przez wnioskodawcę.

*Działania niepożądane po wprowadzeniu leku do obrotu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego*

**Tabela 47. Działania niepożądane,; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa®**

Układ	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	omamy
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, bezsenność, pobudzenie psychoruchowe, drgawki
Zaburzenia serca	tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	bóle brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka

<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	ból mięśni
<b>Zaburzenia ogólne</b>	reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, duszność, świąd, wysypka i pokrzywka)

### Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dla produktu leczniczego Aerius® (desloratadyna)

Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych u osób dorosłych i młodzieży w trakcie stosowania preparatu Aerius® (desloratadyna) należały: uczucie zmęczenia (1,2%), suchość w ustach (0,8%) i bóle głowy (0,6%). Podobne działania niepożądane obserwuje się u dzieci. U dzieci w wieku poniżej 2 lat najczęstsze działania niepożądane to biegunka (3,7%), gorączka (2,3%) i bezsenność (2,3%). Preparatu Aerius® (desloratadyna) nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość na desloratadynę, loratadynę lub którykolwiek składnik leku. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Aerius.

### **Raporty o działaniach niepożądanych Food and Drug Administration, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®**

#### **Raporty FDA**

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono 3 dokumenty stanowiące ulotki informacyjne dotyczące produktu leczniczego Clarinex® (desloratadyna, tabletki) FDA, kwiecień 2013, (opublikowane odpowiednio: w 2001, 2002 oraz 2004 roku).

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania preparatu Clarinex® 5 mg (tabletki) oceniano w badaniach klinicznych uwzględniających ponad 2 300 pacjentów w wieku od 12 do 75 roku życia w rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, 1 300 pacjentów w przedziale wiekowym od 12 do 80 roku życia z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz 416 pacjentów w wieku od 12 do 84 roku życia z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej FDA, kwiecień 2013.

Badania w zakresie genotoksyczności desloratadyny w oparciu o test mutacji powrotnych w komórkach *Salmonella/E.coli* oraz dwóch testów w kierunku aberracji chromosomowych wskazały brak dowodów na potencjalne właściwości genotoksyczne (mutagenne) preparatu.

Badania kliniczne z zastosowaniem desloratadyny nie uwzględniały wystarczającej liczby pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia, aby móc oszacować różnice w zakresie stopnia odpowiedzi na leczenie względem młodszej populacji chorych. Modyfikowanie dawek desloratadyny u starszych pacjentów powinno być uzależnione od występowania zaburzeń funkcjonowania wątroby, nerek i serca, a także obecności chorób współistniejących i stosowania innych leków. Do działań niepożądanych obserwowanych w trakcie praktyki klinicznej, po wprowadzeniu desloratadyny do obrotu należała tachykardia oraz rzadko – reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, świąd, obrzęk, duszności oraz anafilaksja, a także zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz bilirubiny FDA, kwiecień 2013.

#### **Health Canada**

Występowanie drgawek oraz konwulsji było raportowane w przypadku stosowania kilku leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji, takich jak: chlorfeniramina, difenhydramina i feniramina, ale także w przypadku leków należących do nowszej generacji, takich jak: astemizol, cetyryzyna, feksofenadyna, loratadyna oraz terfenadyna. Zgodnie z danymi FDA *Adverse Event Reporting System* z 1999 roku, częstość występowania drgawek związanych ze stosowaniem cetyryzyny, feksofenadyny oraz loratadyny oceniono na odpowiednio: 2,5%; 3,1% oraz 2,1% wszystkich działań niepożądanych raportowanych w trakcie terapii ww. lekami przeciwhistaminowymi.

Od czasu zarejestrowania desloratadyny w Kanadzie do sierpnia 2002 roku do agencji *Health Canada* wpłynęło 20 raportów dotyczących podejrzenia wystąpienia drgawek w trakcie stosowania loratadyny (9 przypadków), cetyryzyny (7 przypadków) oraz feksofenadyny (4 przypadki). W tym okresie nie raportowano

żadnych zaburzeń drgawkowych w wyniku stosowania desloratadyny. Reports of convulsions with (...), kwiecień 2013.

Na stronach internetowych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*<sup>®</sup> nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania desloratadyny (tabletki) w analizowanych wskazaniach.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> (desloratadyna; tabletki) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w porównaniu do wybranych refundowanych technologii opcjonalnych: loratadyna, cetyryzyna i Lewocetyryzyna.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych artykułów referencyjnych dotyczących badań randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, oceniających bezpośrednio skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do loratadyny lub cetyryzyny stosowanych w analizowanych wskazaniach. Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne dostępne w postaci abstraktu (niższa wartość dowodów), w którym bezpośrednio porównywano wpływ desloratadyny oraz cetyryzyny na zmniejszenie nasilenia zmian skórnych (m.in. bąbli pokrzywkowych) indukowanych bezpośrednim działaniem histaminy i specyficznego alergenu u pacjentów z atopią. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnych porównań bezpośrednich pomiędzy desloratadyną i jej komparatorami (loratadyna oraz cetyryzyna) w analizowanych wskazaniach podjęto próbę identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Nie zidentyfikowano badań klinicznych (po stronie cetyryzyny) umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Odnaleziono natomiast badania kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie desloratadyny z lewocetyryzyną we wszystkich analizowanych wskazaniach.

#### **Okresowe (sezonowe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa**

Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi, zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie, jak i 1 tydzień

Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo lub bilastyna) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie w odniesieniu do zdecydowanej większości analizowanych punktów końcowych. Istotne statystycznie różnice wykazano jedynie w przypadku oceny skuteczności leczenia (przy porównaniu pośrednim przez placebo) w ocenie lekarzy prowadzących na korzyść cetyryzyny. Analogicznie definiowana ogólna skuteczność leczenia oceniana przez pacjentów wskazała jednak na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W zakresie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa przez wspólny komparator (bilastyna) wykazano różnice pomiędzy grupami na korzyść desloratadyny w odniesieniu do *ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, senności oraz zmęczenia* w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa ocenianych w ramach porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo, feksofenadyna lub bilastyna) pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W odniesieniu do stosowania desloratadyny w dawce 5 mg/dobę oraz lewocetyryzyny w dawce 5mg/dobę wyniki bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej analizowanych preparatów są niejednoznaczne. Niemniej jednak wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz lewocetyryzyny podawanej w dawce 5mg/dobę wskazują na brak



istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (wyjątek stanowi ryzyko wystąpienia bólu gardła i krtani, które występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie lewocetyryzyny w krótkim okresie obserwacji w badaniu, w którym zastosowano próbę prowokacyjną).

#### *Przewlekłe (całoroczne) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa*

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na istotne statystycznie różnice na korzyść loratadyny jedynie w przypadku punktu końcowego: zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniane w skali 4-stopniowej oraz ryzyka wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia.

Aktualnie nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania efektów klinicznych zastosowania desloratadyny względem cetyryzyny w analizowanym wskazaniu (brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz porównania pośredniego; brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących oba preparaty oraz brak badań po stronie cetyryzyny, które mogą zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego).

W przypadku bezpośredniego porównania efektów klinicznych desloratadyny w dawce 5 mg/dobę względem lewocetyryzyny w dawce 5mg/dobę, wyniki badań długoterminowych (4 tygodnie), jak i krótkiego badania przeprowadzonego wraz z jednoczesną próbą prowokacyjną wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną, zarówno w przypadku oceny zmian nasilenia objawów przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jak i zmian stężenia markerów reakcji alergicznych w błonie śluzowej nosa.

Wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny na podstawie badania retrospektywnego wskazują, iż desloratadyna jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczna niż lewocetyryzyna w zakresie ryzyka wystąpienia: senności/ sedacji oraz senności/ sedacji i innych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy (złożone punkty końcowe).

#### *Pokrzywka*

Wyniki porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny w dawce 10 mg/dobę z wykorzystaniem dwóch różnych komparatorów wspólnych (placebo oraz lewocetyryzyna) oraz względem cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi.

Wyniki bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej desloratadyny oraz lewocetyryzyny nie są jednoznaczne. W badaniu Staevska et al., 2010 uwzględniającym pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji wyniki bezpośredniego porównania desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w zakresie dawek 5-20 mg/dobę dla punktów końcowych senności oraz sedacji/ senności ocenianej w skali VAS wskazały na przewagę desloratadyny.

Wyniki badania dostępnego w postaci abstraktu (niższa wartość dowodów) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a cetyryzyną w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia zmian pokrzywkowych tj. bąbli oraz rumienia indukowanych bezpośrednim działaniem histaminy lub alergenów na skórę pacjentów z atopią Sukkul A. et al. 2007. Również w badaniach klinicznych, w którym zastosowano desloratadynę lub lewocetyryzynę u pacjentów z atopią Frossard N. et al. 2008, Deviller P., et al. 2008 pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

## **4. Ocena analizy ekonomicznej**

### **4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne**

W ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych odnaleziono [REDAKTOWANE] w których oceniono zasadność ekonomiczną stosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa. [REDAKTOWANE]

[Redacted text]

Tabela 48. Charakterystyka odnalezionych badań

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Celem opracowania była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa® współfinansowanego ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu: okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, rzewkle alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka - w warunkach polskich

##### **Technika analityczna**

[Redacted text block]

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

[Redacted text block]

##### **Porównywane interwencje**

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych w opracowaniu uwzględniono wyłącznie postaci farmaceutyczne komparatorów analogiczne do wnioskowanej technologii (uwzględniono leki w postaci tabletek i kapsułek).

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono następujące opcjonalne technologie refundowane:

- loratadyna (tabletki, kapsułki miękkie),
- cetyryzyna (tabletki powlekane),
- lewocetyryzyna (tabletki powlekane).

##### **Perspektywa**

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych, Narodowego Funduszu Zdrowia) i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

### Horyzont czasowy

[Redacted]

[Redacted] Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

### Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (w przypadku przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%.

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów

### Koszty

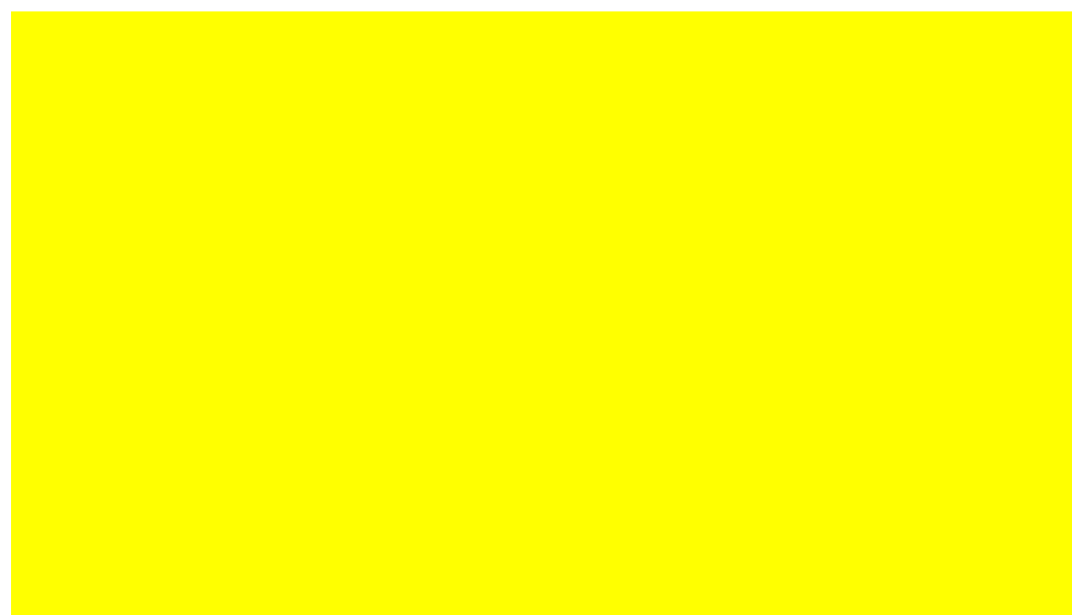
W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej:

[Redacted]

### Model

W ramach analizy modelowano przeżycie pacjentów z analizowanej populacji z uwzględnieniem [Redacted]

[Redacted]



Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego



■	[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] Sukkul A. et al. 2007
	[REDACTED]	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	
■	[REDACTED]				
	[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED] Sukkul A. et al. 2007
	[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]	

Walidacja modelu

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

Analiza wrażliwości

[REDACTED]

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności).

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[REDACTED]





Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Agencja przeprowadziła walidację zewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu. Wartości wejściowe kalkulatora zgadzają się z wartościami znajdującymi się w analizie wnioskodawcy, jak również wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Kluczowe założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy są prawidłowe.

**Tabela 51. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości**

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 52. Zestawienie kosztów-konsekwencji dla wskazania okresowe zapalenie błony śluzowej nosa**

[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]

Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka



[Redacted text block]

Tabela 28 Zestawienie kosztów konsekwencji dla wskazania przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa

		I			
		I			
		I			



Tabela 28 Zestawienie kosztów-konsekwencji dla wskazania pokrzywka

		I			

Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

		I			
		I			
		I			

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 53. Wyniki analizy progowej



Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

oraz

Mając na uwadze wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych

Proponowany sposób refundacji produktu Hitaxa® obejmuje wpisanie do istniejącej grupy limitowej 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, w części A 1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Za wpisaniem do istniejącej grupy limitowej wnioskowanego produktu leczniczego przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:

- desloratadyna jest aktywnym metabolitem loratadyny (współfinansowanej w ramach grupy limitowej 207.1), o podobnej efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa,
- wskazania refundacyjne desloratadyny (łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki) są zbieżne ze wskazaniami refundacyjnymi substancji współfinansowanych w ramach grupy limitowej 207.1.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu leczniczego Hitaxa® w łagodzeniu objawów związanych z okresowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką, w latach 2014 - 2016

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Hitaxa®, tj. alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (okresowe oraz przewlekłe), pokrzywka. Zarejestrowane wskazania pokrywają się ze wskazaniami wnioskowanymi.

W analizie uwzględniono populację otwartą, co oznacza, że poszczególni chorzy są włączani do populacji albo wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. Do populacji włączani są pacjenci rozpoczynający terapię alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki, a wyłączani są pacjenci po zakończonej terapii lub pacjenci, którzy doznali zgonu.

#### Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji Hitaxy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy.

#### Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji preparatu Hitaxa, przygotowano dla okresu od 1 stycznia 2014 roku do końca 2016 roku.

#### Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu refundacji ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i portfel świadczeniobiorców: **scenariusz najbardziej prawdopodobny**, **scenariusz minimalny** oraz **scenariusz maksymalny**. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej jak i parametrów związanych z pozostałymi aspektami leczenia pacjentów z analizowanych wskazań.

Tabela 54. Założenia scenariuszy istniejącego i nowego

Substancja/ preparat	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz


[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 55. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Hitaxa

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Poziom odpłatności	Odpłatność ryczałtowa
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Tabela 56.

Substancja	Cetyryzyna	Lewocetyryzyna	Loratadyna	Desloratadyna
[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]

### Koszty

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego (kategorie kosztu związane z rozważanym problemem decyzyjnym, tj. łagodzeniem objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką):

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano [Redacted]

[Redacted]

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

## 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 59. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Parametr	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja docelowa wskazana we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję objęcia refundacją	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

Tabela 61. Wpływ refundacji preparatu Hitaxa na budżet NFZ – scenariusz najbardziej prawdopodobny

[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji sugerują, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć

[Redacted text block]

Tabela 62. Wpływ refundacji preparatu Hitaxa na budżet NFZ – scenariusz minimalny

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	


Tabela 63. Wpływ refundacji preparatu Hitaxa na budżet NFZ – scenariusz maksymalny



[Redacted text block]

[REDACTED]

Wyniki rozpatrujące minimalny scenariusz wielkości analizowanej populacji sugerują, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

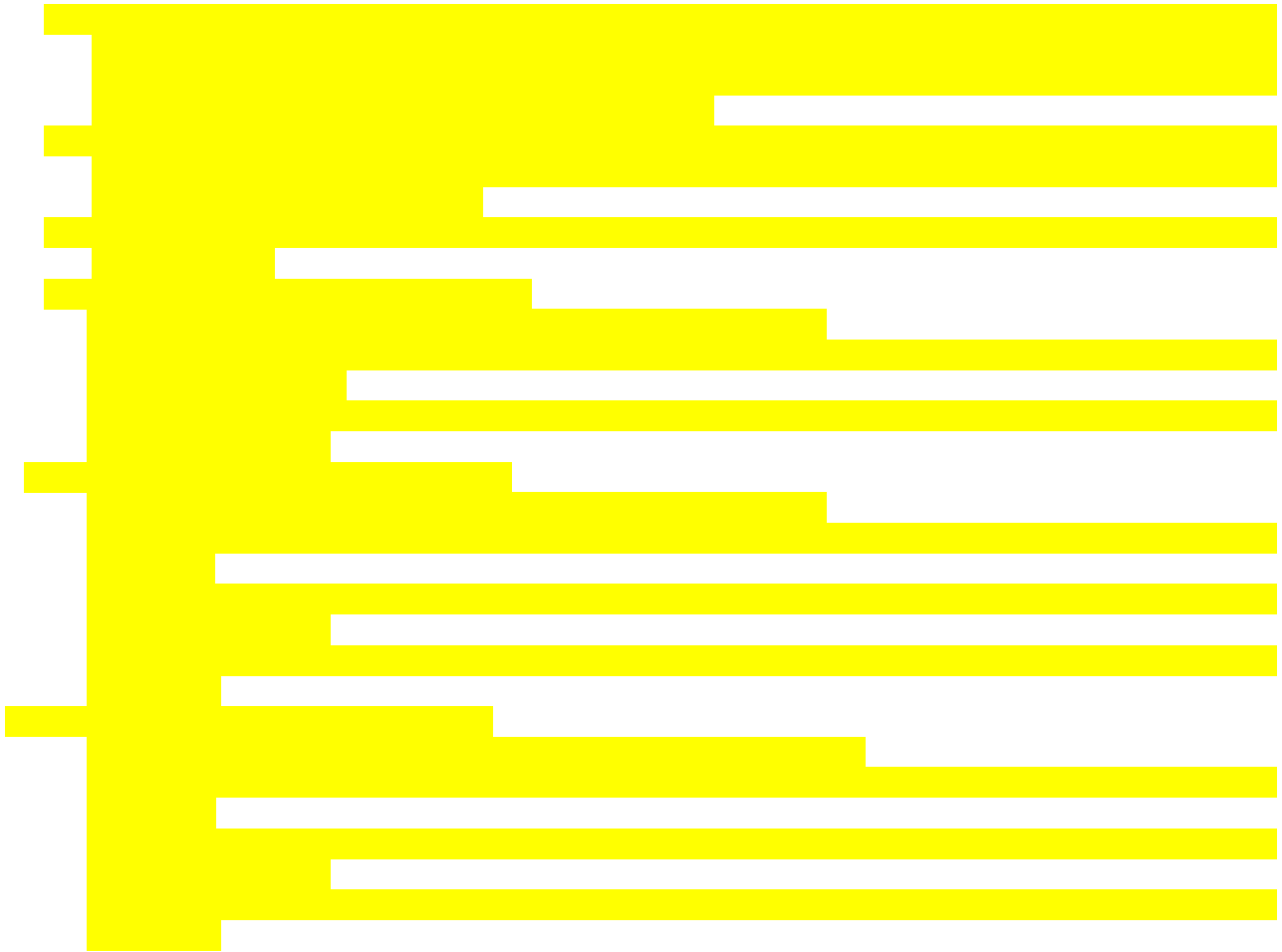
W scenariuszu maksymalnym, współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano następujące warianty analizy, tj.:





**Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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]

Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

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

W ramach analizy wrażliwości ustalono, że maksymalny zakres zmienności wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację wnioskowanej technologii przy założeniu współfinansowania w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 wyniesie: [REDACTED]

Współfinansowanie ze środków publicznych produktu Hitaxa® będzie związane z [REDACTED]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu leczniczego Hitaxa® w łagodzeniu objawów związanych z okresowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką.

W analizie uwzględniono populację otwartą, co oznacza, że poszczególni chorzy byli włączani do populacji albo wyłączeni, zależnie od tego, czy aktualnie spełniali zdefiniowane kryteria włączenia. Do populacji włączani byli pacjenci rozpoczynający terapię alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki, a wyłączeni pacjenci po zakończonej terapii lub pacjenci, którzy doznali zgonu.

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji Hitaxy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy w 3 letnim horyzoncie czasowym tj. od 1 stycznia 2014 roku do końca 2016 roku.

W ramach analizy założono współfinansowanie produktu leczniczego Hitaxa® w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w istniejącej grupie limitowej 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne.

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Hitaxa® stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (współfinansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1) wyniosą:

[redacted]

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że realizacja scenariusza nowego związana ze współfinansowaniem ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach będzie związana z [redacted].

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że [redacted] [redacted] [redacted] towarzyszące finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach wyniosą:

[redacted]

W ramach analizy wrażliwości rozpatrującej wpływ newralgicznych założeń oraz uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji na wyniki ustalono, że maksymalny zakres zmienności wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację wnioskowanej technologii przy założeniu współfinansowania w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 wyniesie: [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości świadczą, że współfinansowanie ze środków publicznych produktu Hitaxa® w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 będzie związane z [redacted] dla płatnika publicznego w maksymalnym zakresie: [redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedstawiono dwie propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego związanych ze współfinansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych:

[Redacted]

Określono, że realizacja wszystkich proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli uzyskać oszczędności dla Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości:

[Redacted]

Uzyskane kwoty oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość maksymalnych dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących współfinansowaniu ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych i wynoszących:

[Redacted]

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy finansowaniu ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej:

[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 65. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę propozycja 1

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rozwiązanie 2 Podjęcie [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 66.


## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego we wskazaniach: alergiczny nieżyt nosa oraz pokrzywka, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- National Guideline Clearinghouse (korzystano ze słów kluczowych: *desloratadine OR desloratadinum AND hives OR urticaria OR weal OR wheal OR whealing OR allergic rhinitis OR hay fever OR allergic rhinitides OR pollen allergy OR pollinosis OR allergic rhinopathy OR rhinitis allergica*),
- Guidelines International Network (korzystano ze słów kluczowych jak wyżej),
- TRIP Database (korzystano ze słów kluczowych jak wyżej).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** chorzy z alergicznym nieżytem nosa i/lub pokrzywką

**Interwencja:** desloratadyna, postaci farmaceutycznych nie ograniczono

**Komparator:** nie ograniczono,

**Punkty końcowe:** nie ograniczono,

Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty. Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenie językowe - ze względu na ograniczone umiejętności językowe nie było możliwości przeprowadzenia przeszukiwań we wszystkich źródłach informacji wskazywanych w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych Agencji, jak również nie było możliwości włączenia opracowań opublikowanych w języku innym niż angielski i polski.

Dnia 28.10.2013 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji: The Royal Australian College of General Practitioners, Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN), Instytut for Rationel Farmakoterapi Forside (IRF), Insitute for Clinical Systems Improvement (ICSI) oraz Italian National Institute of Health (ISS).

Przeszukano także strony internetowe następujących instytucji zajmujących się ochroną zdrowia: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ) oraz New Zealand Guidelines Group (NZGG).

Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 6 opracowań dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w alergicznym nieżycie nosa i/lub pokrzywce.

Tabela 67. Rekomendacje kliniczne

Organizacja	Rok	Kraj/Region	Przedmiot rekomendacji	Zalecenia
-------------	-----	-------------	------------------------	-----------

British Association of Dermatologists	2007	Wielka Brytania	Ocena i leczenie pokrzywki u dzieci i dorosłych	<p><u>Leki przeciwhistaminowe (z uwzględnieniem 7 zarejestrowanych aktualnie w Wielkiej Brytanii leków przeciwhistaminowych II generacji, antagonistów receptora H1: cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i mizolastyna podawane 1 raz dziennie oraz akrywastyna podawana 3 razy dziennie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- należy zaferować pacjentom co najmniej 2 rodzaje leków przeciwhistaminowych II generacji ponieważ tolerancja i odpowiedź na leczenie różnią się w zależności od indywidualnych cech pacjenta (siła rekomendacji A)</li> <li>- zwiększanie dawki leków przeciwhistaminowych powyżej dawki zalecanej przez producenta, stało się powszechną praktyką w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie i stwierdza się korzystny bilans korzyści i ryzyka (siła rekomendacji C, poziom dowodów III)</li> <li>- zastosowanie leków przeciwhistaminowych I generacji straciło na znaczeniu w związku z przekonaniem o ich wpływie na koncentrację. Mimo to, w indywidualnych przypadkach, mogą być skuteczne i dobrze tolerowane.</li> <li>- pozarejestracyjne zastosowanie antagonistów receptora H2, w niektórych przypadkach skutkuje poprawą kontroli pokrzywki w porównaniu z sytuacją, gdy stosuje się antagonistów receptora H1 w monoterapii (siła rekomendacji C, poziom dowodów II).</li> </ul> <p><u>Leki antyleukotrienowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mogą być podawane jako dodatek do leczenia antagonistami receptora H1 w pacjentów słabo reagujących na leczenie, ich skuteczności w monoterapii jest potwierdzona niewielką ilością badań. Zazwyczaj podaje się montelukast.</li> </ul> <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doustne podanie kl kokortykosteroidów może skrócić czas trwania ostrej pokrzywki (prednizolon 50 mg dziennie przez 3 dni – dorośli).</li> <li>- 3-4 tygodniowy kurs doustnych kortykosteroidów w leczeniu pokrzywkowego zapalenia żył i późnej pokrzywki (jakość badań III)</li> <li>- długotrwała terapia doustnymi kortykosteroidami nie jest rekomendowana w leczeniu przewlekłej pokrzywki, z wyjątkiem szczególnych przypadków (siła rekomendacji A)</li> </ul> <p><u>Terapie immunomodulujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cyklosporyna jest najlepiej przebadanym lekiem immunosupresyjnym w leczeniu przewlekłej pokrzywki</li> <li>- inne leki: takrolimus, mykofenolan mofetylu</li> <li>- plazmafereza oraz dożylna immunoglobulina również mogą być skuteczne w ciężkiej, przewlekłej</li> </ul>
---------------------------------------	------	-----------------	-------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>immunologicznej pokrzywce (jakość dowodów II-ii).</p> <p>- niepotwierdzone doniesienia z raportów informują o skutecznej terapii metotreksatem i cyklofosfamidem.</p> <p>Stwierdzono ustąpienie pokrzywki po leczeniu astmy omalizumabem oraz łuszczycy etanerceptem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Inne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kromoglikan sodowy – nieskuteczny</li> <li>- niedypina w pokrzywce idiopatycznej</li> <li>- tyroksyna w pokrzywce idiopatycznej – sporadycznie skuteczna</li> <li>- sulfasalazyna lub dapson – możliwa skuteczność w przypadkach zależnych od kortykosteroidów, niepotwierdzone doniesienia w leczeniu opóźnionej pokrzywki (doniesienia o skuteczności sulfasalazyny w leczeniu pokrzywki idiopatycznej)</li> <li>- warfaryna w leczeniu pokrzywki idiopatycznej</li> <li>- wyniki badań wskazują na korzyści wynikające z dodania do terapii cetyryzyną stanazolu</li> <li>- hydroksychlorokina – poprawia jakość życia</li> <li>- fototerapia i relaksacja – wyniki niespójne</li> <li>- bardzo silne sterydy stosowane miejscowo</li> <li>- sterydy anaboliczne (w miarę możliwości tylko u dorosłych)</li> </ul>
EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology)/GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network)/EDF (European Dermatology Forum)/WAO (World Allergy Organization)	2009	Europa	Leczenie pokrzywki	<p><u>Leczenie objawowe, leki przeciwhistaminowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-nie rekomenduje się stosowania leków przeciwhistaminowych I generacji w rutynowej praktyce, z ograniczeniem do szczególnych przypadków</li> <li>- leki przeciwhistaminowe II generacji astemizol i terfenadyna nie są rekomendowane w leczeniu pokrzywki</li> <li>- ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo terapii, leki przeciwhistaminowe II generacji są rekomendowane w leczeniu pokrzywki (cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, akrywastyna, ebastyna, mizolastyna.</li> <li>- zidentyfikowano badania, w których dowodzi się że u większości pacjentów z przewlekłą pokrzywką zastosowanie dawek większych niż zarejestrowane przynosi dodatkowe korzyści z leczenia, niemniej wymagane są dodatkowe badania.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Inne opcje leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- korykosteroidy mogą być skuteczne w leczeniu ostrej pokrzywki, zaostrzeniu przewlekłej pokrzywki</li> <li>- cyklosporyna – jej skuteczność w skojarzeniu z antagonistami receptora H1 została wykazana w 2 badaniach, niemniej nie może być rekomendowana jako leczenie standardowe, zarezerwowana jest dla pacjentów opornych na leczenie lekami przeciwhistaminowymi z ostrą postacią choroby</li> <li>- fototerapia rekomendowana jest jako leczenie wspomagające terapii antyhistaminowej</li> <li>- wykazano aktywności omalizumabu w leczeniu niektórych rodzajów pokrzywki</li> </ul>



				<ul style="list-style-type: none"> <li>- dapson, sulfasalazyna, metotreksat, interferon, plazmafereza, dożylnie immunoglobuliny – dowody skuteczności pochodzą z niekontrolowanych badań klinicznych i opisów przypadków.</li> <li>- leki leukotrienowe</li> </ul>
<p>Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology</p>	2008	USA	<p>Diagnostyka i leczenie nieżyty nosa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- preferowane są leki przeciwhistaminowe II generacji w porównaniu z I generacją, wśród nich: feksofenadyna, loratadyna, desloratadyna, cetyryzyna, azelastyna.</li> <li>- donosowe leki przeciwhistaminowe są rekomendowane w I linii leczenia w alergicznym i niealergicznym nieżycie nosa (są generalnie mniej skuteczne niż donosowe kortykosteroidy)</li> <li>- leki obkurczające błonę śluzową nosa podawane doustnie lub miejscowo powinny być ordynowane z uwagą pacjentom w podeszłym wieku, dzieciom i pacjentom w każdym wieku, u których stwierdzano niektóre zaburzenia ze strony układu krążenia, jaskrę, nadczynność tarczycy.</li> <li>- kortykosteroidy donosowe - najskuteczniejsza grupa leków umożliwiającą kontrolę objawów alergicznego nieżyty nosa. W większości badań wykazano, że są skuteczniejsze niż kombinacja leków przeciwhistaminowych i leukotrienów. Znajdują również zastosowanie w niektórych rodzajach niealergicznego nieżyty nosa.</li> <li>- doustne kortykosteroidy – w przypadku bardzo poważnych objawów związanych z nieżytem nosa lub polipów nosa krótka terapia (5-7 dni)</li> <li>- donosowy kromoglikan sodowy – skuteczny u niektórych pacjentów w zapobieganiu i leczeniu alergicznego nieżyty nosa</li> <li>- donosowe leki antycholinergiczne mogą skutecznie redukować wyciek z nosa</li> <li>- doustne leki antyleukotrienowe – w monoterapii lub w połączeniu z lekami antyhistaminowymi</li> <li>- omalizumab jest skuteczny w leczeniu alergiczne nieżyty nosa, niemniej zostały zaakceptowane przez FDA w leczeniu astmy</li> <li>- donosowa sól fizjologiczna – wykazuje działanie dobroczynne w przewlekłym nieżycie nosa oraz zapaleniu zatok przynosowych w terapii wspomagającej</li> <li>- immunoterapia alergenowa</li> </ul>
<p>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne</p>	2007	Polska	<p>Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce</p>	<p>Postępowanie lecznicze w przypadku pokrzywki powinno obejmować 3 podstawowe działania. Pierwsze z nich to unikanie ekspozycji na zdefiniowany wcześniej czynnik wyzwalający objawy lub usunięcie ogniska sprawczego, drugie to zahamowanie uwalniania mediatorów mastocytarnych, natomiast trzecie to supresja objawów klinicznych zależnych od działania mediatorów reakcji pokrzywkowej w obrębie tkanek docelowych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leki przeciwhistaminowe głównie II generacji – pierwsza linia terapeutyczna u chorych na pokrzywkę: foksafenadyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, cetyryzyna, loratadyna (również w większych dawkach, ale takie dawkowanie wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach)</li> <li>- plazmafereza, cyklosporyna A lub immunoglobuliny dożylnie szczególnie u chorych prezentujących ciężki przebieg kliniczny w pokrzywce autoimmunologicznej niereagujących na inne metody leczenia</li> <li>- glikokortykosteroidy – podstawowe wskazanie</li> </ul>

				<p>pokrzywka typu ostrego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fototerapia – w skojarzeniu z lekami przeciwhistaminowymi w leczeniu pokrzywki przewlekłej</li> </ul> <p>Inne możliwości terapeutyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego blokującego receptor H1 z blokerem H2 (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),</li> <li>• połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego z lekiem antyleukotrienowym (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),</li> <li>• monoterapia takimi lekami, jak ketotifen, montelukast, oksatomid, doksepin (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),</li> <li>• dapson, sulfasalazyna, metotreksat, plazmaferezy, immunoglobuliny podawane dożylnie (dostępne tylko wyniki otwartych badań niekontrolowanych).</li> </ul>
Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)	2010	Organizacja międzynarodowa	Wytyczne ARIA dot. alergicznego nieżyty nosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rekomenduje się leczenie alergicznego nieżyty nosa antagonistami receptora H1 II generacji</li> <li>- w leczeniu pacjentów z sezonowym i przewlekłym alergicznym nieżytem nosa rekomenduje się donosowe leki przeciwhistaminowe II generacji (u dzieci poleca się preparaty doustne)</li> <li>- doustne leki antyleukotrienu rekomendowane są w leczeniu dorosłych i dzieci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i u dzieci w wieku przedszkolnym cierpiących na przewlekły alergiczny nieżyt nosa. Nie rekomenduje się stosowania doustnych leków antyleukotrienowych u dorosłych pacjentów z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa.</li> <li>- rekomenduje się podawanie antagonistów receptora H1 (bardziej niż podawanie leków przeciweukotrienowych) w dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i u dzieci w wieku przedszkolnym z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa</li> <li>- rekomenduje się podawanie donosowych glikokortykosteroidów w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dorosłych (silna rekomendacja) i dzieci (rekomendacja warunkowa)</li> <li>- w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa w dorosłych pacjentów i dzieci rekomenduje się podawanie donosowych glikokortykosteroidów (bardziej niż doustnych antagonistów receptora H1, rekomendacja warunkowa)</li> <li>- rekomenduje się podawanie donosowych gl kokortykosteroidów bardziej niż doustnych antagonistów receptora H1 (silna rekomendacja)</li> <li>- u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa rekomenduje się donosowe glikokortykosteroidy bardziej niż doustne leki antyleukotrienu (silna rekomendacja)</li> <li>- u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa oraz umiarkowanymi i ciężkimi objawami ze strony nosa i oczu rekomenduje się krótkie leczenie doustnymi gl kokortykosteroidami (rekomendacja warunkowa)</li> <li>- domięśniowe GKS nie są rekomendowane w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (silna rekomendacja)</li> <li>- rekomenduje się stosowanie donosowym kromonów w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (rekomendacja warunkowa) jednak preferowane są w porównaniu z kromonami donosowe leki przeciwhistaminowe leki II generacji)</li> <li>- u pacjentów z przewlekłym nieżytem nosa rekomenduje się donosowe podanie bromku ipratropium (rekomendacja warunkowa)</li> <li>- u dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa rekomenduje się krótkie leczenie lekami</li> </ul>

				<p>obkurczającymi błonę śluzową nosa z równoczesnym stosowaniem innych leków (nierekomendowane u dzieci w wieku przedszkolnym) (rekomendacje warunkowe)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie rekomenduje się regularnego stosowania doustnych leków obkurczających błonę śluzową nosa (rekomendacja warunkowa)</li> <li>- nie rekomenduje się regularnego stosowania doustnych antagonistów receptora H1 w połączeniu z doustnymi lekami obkurczającymi błonę śluzową nosa – w porównaniu ze stosowaniem doustnych antagonistów receptora H1 w monoterapii (rekomendacja warunkowa)</li> <li>- zaleca się podskórną immunoterapię dorosłym chorym z alergicznym nieżytem nosa sezonowym lub przewlekłym (spowodowane alergią na kurz) (rekomendacja warunkowa)</li> <li>- immunoterapia podskórna rekomendowana u dzieci w alergicznym nieżytem nosa (rekomendacja warunkowa)</li> <li>- u dorosłych i dzieci z nieżytem alergicznym nosa spowodowanym alergią na pyłki zaleca się donosową immunoterapię (rekomendacja warunkowa)</li> <li>- nie rekomenduje się stosowania homeopatii, lemiężnika, preparatów ziołowych, terapii fizykalnych i akupunktury w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (rekomendacja warunkowa).</li> </ul>
Singapore Ministry of Health	2010	Singapur	Leczenie zapalenia zatok przynosowych i alergicznego nieżyty nosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rekomenduje się zastosowanie algorytmu leczenia i diagnostyki zgodnie z opracowaniem ARIA 2008 (D)</li> <li>- doustne leki przeciwhistaminowe II generacji (antagoniści receptora H1) rekomendowane są w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek u dzieci i dorosłych (ocena A, poziom 1++)</li> <li>- donosowe GKS są silnie rekomendowane w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dzieci i dorosłych (ocena A, poziom 1++)</li> <li>- GKS domięśniowe i długa terapia doustnymi GKS nie jest rekomendowana w leczeniu alergicznego nieżyty nosa ze względu na bezpieczeństwo (ocena D, poziom 3)</li> <li>- antagoniści receptora H1 – leki stosowane miejscowo rekomendowane są w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek – ich efekt terapeutyczny jest lepszy i szybszy niż w przypadku doustnych leków przeciwhistaminowych (ocena A, poziom 1+)</li> <li>- podanie doustnego ipratropium może być brane pod uwagę w przypadku wycieku z nosa związanego z alergicznym nieżytem nosa (ocena A, poziom 1+)</li> <li>- miejscowe zastosowanie kromonów powinno być brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek, niemniej są one umiarkowanie skuteczne (ocena A, poziom 1+)</li> <li>- montelukast może stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa i astmy u pacjentów powyżej 6 roku życia, nie dłużej niż 4 tygodnie (ocena A, poziom 1+)</li> <li>- donosowe środki obkurczające błonę śluzową nosa mogą być stosowane krótkotrwale u pacjentów z poważną obstrukcją nosa spowodowaną alergicznym nieżytem nosa (Ocena C, poziom 2+)</li> <li>- doustne leki obkurczające śluzówkę nosa (również w połączeniu z doustnymi antagonistami receptora H1) mogą być brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dorosłych, jednak działania niepożądane są powszechne (Ocena C, poziom 2++)</li> </ul> <p>Leczenie dzieci z alergicznym nieżytem nosa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zasady leczenia alergicznego nieżyty nosa u dzieci są takie same jak u dorosłych z uwzględnieniem odpowiedniej dawki i monitorowania działań niepożądanych</li> <li>- GKS donosowe o biodostępności &lt;1% jak flutikazon i mometazon powinny być brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i</li> </ul>

				<p>zapalenia spojówek</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GKS donosowe o dużej biodostępności jak betametazon nie są rekomendowane w leczeniu dzieci z alergicznym nieżytem nosa ze względu na wpływ na wzrost dzieci (ocena B, poziom 1++)</li> <li>- GKS doustne i depot nie powinny być podawane dzieciom z alergicznym nieżytem nosa ze względu na wpływ na rozwój (ocena A, poziom 1+)</li> <li>- antagoniści receptora H1 II generacji jak: cetyryzyna, lewocetyryzyna i loratydyna powinny być brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dzieci (ocena A, poziom 1+)</li> <li>- donosowy roztwór soli morskiej jest rekomendowany u dzieci w celu oczyszczenia nosa przed jedzeniem lub spaniem (GPP)</li> <li>- podjęzykowa immunoterapia powinna być brana pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu dzieci powyżej 5 roku życia, u których obserwuje się słabą kontrolę objawów alergicznego nieżyty nosa pomimo stosowania leczenia w maksymalnym wymiarze lub w przypadku gdy leki nie mogą lub nie są przyjmowane (ocena A, poziom 1++)</li> </ul>
--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Odnaleziono 3 rekomendacje HAS:

- rekomendacja z 2003 r. dla postaci farmaceutycznej: syrop 0,5 mg/ml, opowiadająca się za finansowaniem desloratadyny we wskazaniach: przewlekła idiopatyczna pokrzywka i alergiczny nieżyt nosa, z poziomem odpłatności: 35%;
- rekomendacja z 2006 r. dla postaci farmaceutycznych: tabletki powlekane 5 mg oraz syrop 0,5 mg/ml opowiadająca się za finansowaniem desloratadyny we wskazaniach: przewlekła idiopatyczna pokrzywka i alergiczny nieżyt nosa, a także z uszczegółowionym wskazaniem: przewlekły i okresowy alergiczny nieżyt nosa, z poziomem odpłatności: 35%;
- rekomendacja z 2012 r. dla postaci farmaceutycznych: tabletki powlekane 5 mg oraz roztwór 0,5 mg/ml opowiadająca się za finansowaniem desloratadyny we wskazaniach: alergiczny nieżyt nosa i pokrzywka: z poziomem odpłatności 30%.

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 68. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące pregabaliny we wskazaniu ból neuropatyczny - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	

Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	British Association of Dermatologists, 2007	+			
	Europa	EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology)/GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network)/EDF (European Dermatology Forum)/WAO (World Allergy Organization), 2009	+			
	USA	Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, 2008	+			
	Polska	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, 2007	+			
Rekomendacje refundacyjne	Francja	Haute Autorité de Santé (HAS), 2012	+			

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 69. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.



	<p>zalecenia silnego” z dużą wagą ograniczenia objawów niepożądanych (ważna cecha desloratadyny)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•bardzo ważne miejsce H1-blokerów w leczeniu pokrzywek przewlekłych i ostrych, poparte stanowiskiem międzynarodowego panelu ekspertów [EACII, GALEN EDF, WHO] i zaleceniem ekspertów polskich wg których są lekami z wyboru.</li> </ul>		
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2013 r. znak MZ-PLR-460-14222-16/JA/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hitaxa, Desloratadyna, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 2,5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981359; Hitaxa, Desloratadyna, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981373, we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka. Deklarowany poziom odpłatności:           

Do tej pory preparat Hitaxa nie był przedmiotem posiedzenia Rady Przejrzystości.

### Problem zdrowotny

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (również nazywane alergicznym nieżytem nosa, ANN) jest to zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom przeciwciała immunoglobuliny E (IgE). Głównymi objawami ANN są: wyciek wodnistej wydzieliny, blokada, świąd oraz kichanie. Ocenia się, iż problem ANN dotyczy od 10 do 30% populacji świata (tj. około 500-600 milionów osób), w tym około 25% populacji Europy.

Pokrzywka jest niejednorodną jednostką chorobową, w której charakterystycznym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy. Powstaje on w wyniku obrzęku w obrębie skóry właściwej, może mieć zabarwienie czerwone, różowe lub porcelanowo białe oraz charakteryzuje się szybkim powstawaniem i ustępowaniem w ciągu 24 godzin. Bąble pokrzywkowe ustępują bez pozostawienia śladu. Typowe wykwity są swędzące, dobrze odgraniczone od otoczenia i bledną przy ucisku. 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.

### Alternatywne technologie medyczne

Technologiami alternatywnymi dla Hitaxy są preparaty zawierające substancje czynne: cetyryzynę, loratadynę lub lewocetyryzynę. Preparaty zawierające w/w. alternatywne substancje czynne znajdują się w wykazie leków refundowanych tworząc grupę limitową 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; tabletki) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w porównaniu do wybranych refundowanych technologii opcjonalnych: loratadyna, cetyryzyna i Lewocetyryzyna.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych artykułów referencyjnych dotyczących badań randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, oceniających bezpośrednio skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do loratadyny lub cetyryzyny stosowanych w analizowanych wskazaniach. W związku z brakiem możliwości

przeprowadzenia wiarygodnych porównań bezpośrednich pomiędzy desloratadyną i jej komparatorami (loratadyna oraz cetyryzyna) w analizowanych wskazaniach podjęto próbę identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

#### *Okresowe (sezonowe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa*

Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo lub bilastyna) - istotne statystycznie różnice wykazano jedynie w przypadku oceny skuteczności leczenia (przy porównaniu pośrednim przez placebo) w ocenie lekarzy prowadzących na korzyść cetyryzyny. Analogicznie definiowana ogólna skuteczność leczenia oceniana przez pacjentów wskazała jednak na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W zakresie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa przez wspólny komparator (bilastyna) wykazano różnice pomiędzy grupami na korzyść desloratadyny w odniesieniu do *ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, senności oraz zmęczenia* w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa ocenianych w ramach porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo, feksofenadyna lub bilastyna) pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W odniesieniu do stosowania desloratadyny w dawce 5 mg/dobę oraz lewocetyryzyny w dawce 5mg/dobę wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa wskazują, iż ryzyko wystąpienia bólu gardła i krtani, występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie lewocetyryzyny w krótkim okresie obserwacji w badaniu, w którym zastosowano próbę prowokacyjną na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

#### *Przewlekłe (całoroczne) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa*

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na istotne statystycznie różnice na korzyść loratadyny jedynie w przypadku punktu końcowego: zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniane w skali 4-stopniowej oraz ryzyka wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia.

Aktualnie nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania efektów klinicznych zastosowania desloratadyny względem cetyryzyny w analizowanym wskazaniu (brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz porównania pośredniego; brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących oba preparaty oraz brak badań po stronie cetyryzyny, które mogą zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego).

W przypadku bezpośredniego porównania efektów klinicznych desloratadyny w dawce 5 mg/dobę względem lewocetyryzyny w dawce 5mg/dobę, wyniki badań długoterminowych (4 tygodnie), jak i krótkiego badania przeprowadzonego wraz z jednoczesną próbą prowokacyjną wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną, zarówno w przypadku oceny zmian nasilenia objawów przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jak i zmian stężenia markerów reakcji alergicznych w błonie śluzowej nosa.

Wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny na podstawie badania retrospektywnego wskazują, iż desloratadyna jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczna niż lewocetyryzyna w zakresie ryzyka wystąpienia: senności/ sedacji oraz senności/ sedacji i innych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy (złożone punkty końcowe).

#### *Pokrzywka*

Wyniki porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny w dawce 10 mg/dobę z wykorzystaniem dwóch różnych komparatorów wspólnych (placebo oraz lewocetyryzyna) oraz względem cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi.

Wyniki bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej desloratadyny oraz lewocetyryzyny nie są jednoznaczne. W badaniu Staevska et al., 2010 uwzględniającym pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji wyniki bezpośredniego porównania desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w zakresie dawek 5-20 mg/dobę dla punktów końcowych senności oraz sedacji/ senności ocenianej w skali VAS wskazały na przewagę desloratadyny.

Wyniki badania dostępnego w postaci abstraktu (niższa wartość dowodów) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a cetyryzyną w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia zmian pokrzywkowych tj. bąbli oraz rumienia indukowanych bezpośrednim działaniem histaminy lub alergenów na skórę pacjentów z atopią Sukkul A. et al. 2007. Również w badaniach klinicznych, w którym zastosowano desloratadynę lub lewocetyryzynę u pacjentów z atopią Frossard N. et al. 2008, Deviller P., et al. 2008 pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

### **Bezpieczeństwo stosowania**



Zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka

Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych u osób dorosłych i młodzieży w trakcie stosowania preparatu Aerius® (desloratadyna) należały: uczucie zmęczenia (1,2%), suchość w ustach (0,8%) i bóle głowy (0,6%). Podobne działania niepożądane obserwuje się u dzieci. U dzieci w wieku poniżej 2 lat najczęstsze działania niepożądane to biegunka (3,7%), gorączka (2,3%) i bezsenność (2,3%). Preparatu Aerius® (desloratadyna) nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość na desloratadynę, loratadynę lub którykolwiek składnik leku. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Aerius.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem opracowania była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa® współfinansowanego ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu: okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, rzewkle zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka - w warunkach polskich

[Redacted content]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Hitaxa® stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (współfinansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1) wyniosą:

[Redacted content]

W ramach analizy wrażliwości rozpatrującej wpływ newralgicznych założeń oraz uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji na wyniki ustalono, że maksymalny zakres zmienności wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację wnioskowanej technologii przy założeniu współfinansowania w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 wyniesie:

[Redacted content]

Wyniki analizy wrażliwości świadczą, że współfinansowanie ze środków publicznych produktu Hitaxa® w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 będzie związane z [Redacted content] dla płatnika publicznego w maksymalnym zakresie: [Redacted content]

[Redacted content]



**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (3 pozytywne i jedna częściowo pozytywna), które wskazują na skuteczność stosowania toksyny botulinowej typu A we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze. Odnaleziono także 6 rekomendacji refundacyjnych, wszystkie one są rekomendacjami pozytywnymi.

**Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) i the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) 2008	The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter
EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology)/GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network)/EDF (European Dermatology Forum)/WAO (World Allergy Organization 2009	EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria
Allergic Rhinitis Guideline Team (ARGT) 2002	Allergic Rhinitis
Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision
British Association of Dermatologists (BAD) 2007	Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children
Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) 2008	The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2007	Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce
Singapore Ministry of Health (SMH) 2010	Management of rhinosinusitis and allergic rhinitis
Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) 2007	BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema
Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) 2008	BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis
World Allergy Organization (WAO) 2012	Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective
Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, 2008	The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter
British Association of Dermatologists, 2007	Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology
Haute Autorité de Santé, 2012	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 15 février 2012
Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2012	Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa.
Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, et al., 2009	Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study.
Czarnecka-Operacz M., 2011	Aktualne zasady postępowania diagnostycznego w pokrzywce.
Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) i European Dermatology Forum, Allergy, 2006	Rozpoznanie i leczenie pokrzywki. Wytyczne European Academy of Allergology and Clinical Immunology

### Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pismo o sygnaturach: AOTM-DS-4350-7(7)/ŁB/2013; NFZ/CF/2013/073/0336/W/29935/ALA
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MZ-PLR-460-14222-16/JA/13; AOTM-DS-4350-6(7)/ŁB/2012; MZ-PLR-460-14713-16/MS/13
3.	Korespondencja z firmą Adamed Sp. z o.o z dnia: 18.10.13 r., 28.10.13 r.
4.	Opinia Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie alergologii, Prof. dr hab. n. med. Jerzego Jarząba, z dnia 15.10.2013 r.

## 14. Załączniki

Zal. 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitaxa,

- Zal. 2. [REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa (desloratadyna, tabletki) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich – analiza ekonomiczna; Kraków, kwiecień 2013
- Zal. 3. [REDACTED]; Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy z decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Hitaxa w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich – analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Kraków, kwiecień 2013
- Zal. 4. [REDACTED] Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa (desloratadyna; tabletki) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką – przegląd systematyczny badań; Kraków, marzec 2013
- Zal. 5. [REDACTED] Współfinansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Hitaxa (desloratadyna) w łagodzeniu objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich – analiza racjonalizacyjna; Kraków, kwiecień 2013
- Zal. 6. [REDACTED] Zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa (desloratadyna, tabletki) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką – analiza problemu decyzyjnego; Kraków, kwiecień 2013