



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cetirizinum, levocetirizini dihydrochloridum, loratadinum
w wybranych wskazaniach
pozarejestacyjnych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: BOR.434.22.2016

Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	7
3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	8
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	9
4. Źródła	10
5. Załączniki	11
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13
5.3. Diagram Prisma	16

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.22.2016 [załącznik 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości:

- nr 276/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną *cetirizinum*, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [załącznik 2];
- nr 277/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną *levocetirizini dihydrochloridum*, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [załącznik 3];
- nr 278/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną *loratadinum*, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [załącznik 4].

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Zakres wskazań pozarejestracyjnych leków objętych refundacją zawierających substancję czynne: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją

Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją
Cetirizinum	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atopowe zapalenie skóry; ▪ alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; ▪ reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 6 miesiąca życia
Levocetirizini dihydrochloridum	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atopowe zapalenie skóry; ▪ alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; ▪ reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 6 miesiąca życia
Loratadinum	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia ▪ alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia ▪ reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 2 roku życia

Wykaz podmiotów odpowiedzialnych oraz wykaz kodów EAN dla wnioskowanych technologii lekowych znajduje się w rozdziale „5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania”.

Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją produktów leczniczych zawierających: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna jest zgodny ze wskazaniem ze zlecenia.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 17.07.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne rekomendacji klinicznych, w oparciu o wcześniejszy raport Agencji dla analizowanego problemu decyzyjnego (BOR.434.22.2016). Wyszukiwania dokonano na stronach następujących instytucji/organizacji:

- Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTA i PTD),
- American Academy of Dermatology (AAD),
- European Dermatology Forum (EDF),
- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI),
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI),
- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA),
- World Allergy Organization (WAO),
- British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI).

Atopowe zapalenie skóry: Wytyczne EDF 2018 wskazują na brak dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH) zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w przebiegu AZS. Leki te mogą być zastosowane, jeśli leczenie standardowe okaże się niewystarczające.

Alergie pokarmowe: Wytyczne EAACI 2017 dopuszczają stosowanie LPH H1 u dzieci i dorosłych, u których wystąpiła ostra, niezagrażająca życiu alergia pokarmowa, natomiast odradzają stosowanie LPH w profilaktyce.

Reakcje anafilaktyczne (anafilaksja): Wytyczne EAACI 2017 i ASCIA 2018 zalecają stosowanie doustnych LPH w celu łagodzenia skórnych objawów anafilaktycznych (pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy). Nie zaleca się natomiast profilaktycznej premedykacji z zastosowaniem LPH H1 lub H2 u pacjentów poddawanych zabiegom z podaniem środków kontrastowych. Wytyczne ASCIA 2018 nie zalecają stosowania doustnych LPH wywołujących sedację oraz wskazują, że LPH nie odgrywają znaczącej roli w leczeniu i zapobieganiu objawom oddechowym i sercowo-naczyniowym w przebiegu anafilaksji.

Pokrzywka: Odnalezione wytyczne EAACI 2018 i ASCIA 2019 rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy.

Obrzęk naczynioruchowy: Nie odnaleziono nowszych wytycznych klinicznych poza opisanymi w raporcie AOTMiT nr BOR.434.22.2016.

Tabela 2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie ocenianych wskazań.

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Treść wytycznych
Atopowe zapalenie skóry (AZS)	
<p>EDF 2018 European Dermatology Forum, Europa</p>	<p>Leki przeciwhistaminowe są używane od dekad w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS. Jednak przeprowadzono tylko kilka randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano tyko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu.</p> <p>Leki przeciwhistaminowe I generacji o działaniu sedacyjnym takie jak hydroksyzyna, fumaran klemastyny, maleinian dimentyndenu mogą poprawić komfort snu w sytuacji zaostrzenia egzemy (D). Opisano znaczący, ale klinicznie mały efekt feksofonadyny w dawce 60 mg 2x dziennie. Obserwowano wpływ wysokiej dawki 20 do 40 mg cetyryzyny na dobę na swędzenie, ale efekt ten przypisano przede wszystkim sedacji.</p> <p>Ogólnie LPH są bezpieczne w użyciu, również przez długi okres czasu. Istnieją ograniczone dane dotyczące przeciwswiądowego działania LPH (antagoniści H1) w atopowym zapaleniu skóry, a wpływ LPH zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji na świąd u pacjentów cierpiących na AZS jest bardzo ograniczony. LPH mogą zmniejszać pokrzywkę związaną z AZS, ale jest to rzadko spotykane w praktyce klinicznej. Badania dotyczące cetyryzyny obejmujące populację pediatryczną wykazały efekt w przypadku pokrzywki wywołanej pokarmem.</p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <p>Nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania LPH H1 zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w AZS. Leki te mogą być zastosowane jeśli standardowe leczenie złożone z miejscowych kortykosteroidów i emolientów nie jest wystarczające (1b, A). Długoterminowe stosowanie</p>

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Treść wytycznych
	<p>uspokajających leków przeciwhistaminowych w dzieciństwie może wpływać na jakość snu i dlatego nie jest rekomendowane (D).</p> <p><i>Objaśnienia: poziom dowodów: 1a – metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT; 1b – pojedyncze badania RCT; 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych; 2b – pojedyncze badania kohortowe i RCT ograniczonej jakości; 3 – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych; 3b – pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne; 4 – serie przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych ograniczonej jakości; Siła rekomendacji: A – poziom dowodów 1a i 1b; B – 2a, 2b, 3a, 3b; C – 4; D – opinia eksperta.</i></p>
Alergie pokarmowe	
<p>EAACI 2017 European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Europa</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny i loratadyny w leczeniu alergii pokarmowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia ostrych reakcji w alergii pokarmowej wytyczne wskazują na możliwości stosowania LPH H1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istnieją dowody wskazujące na skuteczność LPH u dzieci i dorosłych, u których wystąpiła ostre, niezagrożające życiu reakcje alergiczne pokarmowe [poziom dowodów: III, siła rekomendacji: C] - profilaktyczne stosowanie LPH nie jest zalecane [poziom dowodów: V, siła rekomendacji: D] <p><i>Objaśnienia: Poziom dowodów: II – nierandomizowane badania z dwiema grupami (np. badania kohortowe, kliniczno-kontrolne); III – nierandomizowane badania z jedną grupą (np. pre-test i post-test); IV – badania opisowe, które zawierają analizę punktów końcowych (single-subject design, serie przypadków); V – opisy przypadków lub opinia eksperta, która zawiera przegląd piśmiennictwa, wspólnie oświadczenie. Siła rekomendacji: C – poziom IV badań lub ekstrapolacja wyników z badań poziomów II lub III; D – poziom V dowodów albo niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</i></p>
Reakcje anafilaktyczne	
<p>ASCIA 2018 Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, Australia</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do bezpośrednio do stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny i loratadyny.</p> <p>Wytyczne odnoszą się ogólnie do możliwości zastosowania leków przeciwhistaminowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LPH nie odgrywają znaczącej roli w leczeniu oraz profilaktyce objawów oddechowych i sercowo-naczyniowych w przebiegu anafilaksji. - nie zaleca się stosowania doustnych LPH wywołujących sedację, ponieważ działania niepożądane takie jak senność lub apatia mogą być podobne do niektórych objawów anafilaksji.
<p>EAACI 2017 European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Europa</p>	<p>Zarządzanie kryzysowe w leczeniu anafilaksji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w III linii leczenia – doustne LPH H1 i H2 mogą łagodzić skórne objawy anafilaksji [poziom dowodów: I, siła rekomendacji: B] - ty ko w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej z objawami obrzęku naczynioruchowego lub pokrzywki można podawać doustne LPH. <p>Profilaktyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rutynowe stosowanie profilaktycznej układowej premedykacji z LPH H1 i/lub H2 albo glikokortykosteroidami nie jest rekomendowane do stosowania u niewyselekcjonowanych pacjentów poddawanych zabiegom z podaniem środków kontrastowych, ponieważ leki te nie zapobiegają zagrażającym życiu reakcjom anafilaktycznym [siła rekomendacji: A]. <p><i>Objaśnienia: poziom dowodów: I – przeglądy systematyczne, metaanalizy, RCT; II – nierandomizowane badania z dwiema grupami (np. badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne); III – nierandomizowane badania z jedną grupą (np. pre-test i post-test). Siła rekomendacji: A – spójne badania z I poziomu; B – spójne badania z II lub III poziomu albo ekstrapolacja wyników z I poziomu badań.</i></p>
Pokrzywka	
<p>EAACI/GALEN/EDF/WAO 2018 European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization Europa i Świat</p>	<p>Objawowe leczenie farmakologiczne:</p> <p>Ogólne rozważania odnoszą się zarówno do ostrej jak i przewlekłej postaci pokrzywki. Różnicą może być związania z postacią pokrzywki, dla niektórej zastosowanie będzie miało leczenie na żądanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekomenduje się stosowanie LPH H1 II generacji ponad LPH H1 I generacji. - Rekomenduje się stosowanie LPH H1 II generacji w pierwszej linii leczenia. - Nie rekomenduje się stosowania różnych leków z grupy LPH H1 w tym samym czasie. <p>Dawkowanie LPH H1 II generacji można zwiększyć do 4 razy, jeśli pacjent nie odpowiedział na leczenie pojedynczą dawką, ale nie rekomenduje się większego zwiększania dawki.</p> <p><u>Populacja pediatryczna:</u> Sugeruje się przy zachowaniu ostrożności stosowanie tego samego algorytmu co u dorosłych.</p> <p>Cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, rupatadyna, bilastyna i loratadyna były</p>

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Treść wytycznych
<p>ASCIA 2019 Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, Australia</p>	<p>dobrze przebadane u dzieci, a ich długoterminowe bezpieczeństwo jest ugruntowane w populacji pediatrycznej.</p> <p>Wytyczne odnoszą się do leczenia przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ang. chronic spontaneous urticaria, CSU).</p> <p>LPH H1 I generacji nie są rekomendowane jako I linia leczenia ze względu na istotne działania niepożądane.</p> <p>LPH H1 II generacji (cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna) mają udowodnioną skuteczność w leczeniu CSU. Leki te wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bez znaczących zdarzeń niepożądanych. Badania porównawcze sugerują, że leki z grupy LPH H1 II generacji mogą nie być jednakowo skuteczne, jednakże nie ma wystarczających dowodów dla mocnej rekomendacji. Wybór leków przeciwhistaminowych zależy od preferencji lekarza. Można zwiększyć dawkę LPH H1 II generacji do 4 razy.</p> <p>Populacja pediatryczna: LPH H1 II generacji pozostają główną opcją leczenia dla dzieci z CSU i są preferowane ponad LPH H1 I generacji. Choć dawki leków przeciwhistaminowych H1 drugiej generacji, nawet czterokrotnie przekraczających zalecaną dawkę, jest skuteczne u dorosłych i często testowane u dzieci w praktyce klinicznej, nie przeprowadzono żadnych badań w populacji pediatrycznej popierających takie postępowanie. Ogólnie rzecz biorąc, brakuje dowodów na poparcie stosowania większości terapii drugiej linii u dzieci z CSU.</p> <p>Algorytm dotyczący leczenia pokrzywki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - W I linii LPH o działaniu nie sedacyjnym z możliwością zwiększenia dawki do 4 razy; - w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie należy kontynuować podawanie leku; - przy braku odpowiedzi rozważyć dodanie krótkoterminowo ranitydyny ± montelukast ± doksepina lub omalizumab przez 6 miesięcy

LPH – leki przeciwhistaminowe

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających cetyryzynę, lewocetyryzynę, loratadynę w leczeniu atopowego zapalenia skóry, alergii pokarmowej, reakcji anafilaktycznej objawiającej się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11.07.2019 r. w bazie medycznej *PubMed*, *Embase* i *Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto 07.2016 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu AOTMIT nr BOR.434.22.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: cetyryzyna, lewocetyryzyna - atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia;

loratadyna - atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia.

Interwencja: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna

Komparator: dowolny refundowany

Punkty końcowe: włączono badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.

Typ badań:

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne),

- badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych;

Inne: Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności.

Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Kwerendy, wyniki przeszukiwania i diagram PRISMA, zestawiono w rozdziałach 5.2 i 5.3 do niniejszego raportu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Nie przedstawiono. W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Przeгляд systematyczny opracowany przez Cochrane Collaboration *Matterne U 2019* nie spełniał kryteriów włączenia, ze względu na niezgodność interwencji - do w/w przeglądu włączano badania, w których leki przeciwhistaminowe H1 (w tym cetirizinum, levocetirizini dihydrochloridum, loratadinum) stosowano w skojarzeniu z leczeniem miejscowym. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki tylko w skróconej postaci.

Tabela 3. Zestawienie wyników dla odnalezionego przeglądu systematycznego.

Przeгляд/Metodyka przeglądu	Opis
<p>Matterne U 2019</p> <p>Źródło finan.: -</p> <p>Cel przeglądu: Ocena wpływu doustnych leków przeciwhistaminowych H1 jako „terapii dodanej” do leczenia miejscowego u dorosłych i dzieci z atopowym zapaleniem skóry</p> <p>Populacja: Osoby w każdym wieku z kliniczną diagnozą „eczema”, „wyprysk atopowy” lub „wyprysk”, wykonany przez dermatologa lub lekarza.</p> <p>Interwencja: Doustne leki przeciwhistaminowe (antagoniści H1) wszystkich klasy podawane jako terapia dodawana do miejscowego leczenia egzemy (np. miejscowe kortykosteroidy, miejscowe immunomodulatory, inne).</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: Nie uwzględniono jako kryterium włączenia do przeglądu</p> <p>Metodyka: Randomizowane badania kontrolowane (RCT), w tym badania crossover, w których stosowano doustną H1 AH jako terapię uzupełniającą do leczenia miejscowego</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do maja 2018</p>	<p>Wyniki: Uwzględniono 25 badań (3285 randomizowanych uczestników). Siedemnaście badań obejmowało 1344 dorosłych, a osiem badań obejmowało 1941 pacjentów pediatrycznych. Większość badań nie wykazała ciężkości wyprysku na początku, ale przeprowadzono je w placówkach opieki ambulatoryjnej, więc jest prawdopodobne, że włączano do badań pacjentów z cięższymi przypadkami wyprysku. Czas trwania badań wynosił od trzech dni do 18 miesięcy. Naukowcy zbadali 13 różnych terapii H1 AH. Nie podjęto się łączenia wyników, ze względu na wysoki poziom różnorodności badań pod względem czasu trwania, dawki interwencji, równoczesnego zastosowania leczenia miejscowego i oceny wyników. Ryzyko błędu (bias) było na ogół niejasne, ale pięć badań miało wysokie ryzyko błędu w jednej z domen (attrition, selection, or reporting bias). Tylko jedno badanie mierzyło jakość życia, ale wyniki te były niewystarczające do analizy statystycznej. Chociaż niniejszy przeгляд ocenił 17 porównań, podsumowano wyniki trzech kluczowych porównań w tym przeglądzie.</p> <p>Cetirizine versus placebo W jednym badaniu cetyryzynę 0,5 mg/kg/d porównano z placebo, podawaną przez 18 miesięcy u 795 dzieci. Autorzy badania nie zgłosili pacjenta z objawami wyprysku niezależnie od świądu. Cetyryzyna jest prawdopodobnie związana z mniejszą liczbą działań niepożądanych głównie łagodnych (RR 0,68, 95%CI: 0,46 do 1,01) oraz potrzeba nieco mniejszego dodatkowego użycia H1 AH jako wyznacznik częstotliwości występowania zaostżeń wyprysku (P = 0,035). Objawy kliniczne oceniane przez lekarza (indeks SCORing Atopic Dermatitis - SCORAD) zostały zmniejszone w obu grupach, ale różnica między grupami była nieistotna (brak wartości P). Dowody na to porównanie były umiarkowanej jakości.</p> <p>W jednym badaniu oceniano cetyryzynę w dawce 10 mg/d w porównaniu do placebo, podawaną przez cztery tygodnie u 84 dorosłych. Wyniki nie wskazują na różnice między grupami w ocenianych przez pacjenta objawach wyprysku (świąd mierzony jako część SCORAD; brak danych liczbowych), liczby niepożądanych zdarzeń (RR 1,11, 95%CI: 0,50 do 2,45; głównie sedacja, inne problemy związane ze skórą, objawy ze strony układu oddechowego lub ból głowy) lub poddane ocenie lekarza zmiany w objawach klinicznych, wymagana ilość miejscowej terapii ratunkowej lub liczba zastosowań jako wskaźnik zaostżeń wyprysku (brak danych liczbowych). Dowody na to porównanie były niskiej jakości.</p> <p>Fexofenadine versus placebo Nie przedstawiono w niniejszym opracowaniu.</p> <p>Loratadine versus placebo W badaniu z udziałem 28 osób dorosłych porównywano loratadynę w dawce 10 mg/dobę przyjmowanej przez 4 tygodnie w porównaniu z placebo. Badacze nie znaleźli dowodów na różnice pomiędzy grupami w przypadku świądu ocenianego przez pacjenta za pomocą 100-punktowej wizualnej skali analogowej (MD -2,30, 95%CI: -20,27 do 15,67); zmniejszenie objawów klinicznych ocenianych przez lekarza (SCORAD) (MD -4,10, 95%CI: -13,22 do 5,02); lub w zdarzeniach niepożądanych. Autorzy badania zgłosili tylko jeden efekt uboczny (zapalenie mieszków włosowych w grupie placebo) (RR 0,25, 95%CI: 0,01 do 5,76). Dowody na to porównanie były niskiej jakości. Liczba wyprysków nie była mierzona dla tego porównania.</p> <p>Konkluzje autorów: Na podstawie porównań nie znaleziono spójnego dowodu na to, że terapie H1 AH są skuteczne jako „terapia dodana” w leczeniu atopowego zapalenia skóry w porównaniu z placebo; dowody były niskiej i umiarkowanej jakości. (...). Cetyryzyna nie była lepsza niż placebo pod względem objawów klinicznych ocenianych przez lekarza ani objawów ocenianych przez pacjentów i nie znaleźliśmy dowodów na to, że loratadyna jest bardziej korzystna niż placebo, chociaż wszystkie interwencje wydają się bezpieczne.</p> <p>Jakość dowodów była ograniczona z powodu słabo zaprojektowanych badań i nieprecyzyjnych wyników. Przyszli badacze powinni jasno określić stan (przebieg i nasilenie) i jasno opisać ich metody, zwłaszcza dobór uczestników i randomizację, charakterystykę wejściową pacjentów i wyniki.</p>

AH - przeciwhistaminowe

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W przeglądzie systematycznym *Matterne U 2019* dla wszystkich wyników w kluczowych porównaniach dowody miały niską lub umiarkowaną jakość. Przyczyny obniżenia jakości dowodów to: obawy dotyczące sposobu prowadzenia badań i włączenia zbyt małej liczby uczestników, co przekładało się na dokładność wyników.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Matterne U 2019	Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher C.J. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 1. Art. No.: CD012167.
Rekomendacje kliniczne	
ASCIA 2018	ASCIA Guidelines Acute Management Anaphylaxis 2018 [dostęp: 17.07.2019 r. https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines]
ASCIA 2019	ASCIA HP Position Paper Chronic Urticaria 2019 [dostęp: 17.07.2019 r. https://www.allergy.org.au/hp/papers/chronic-spontaneous-urticaria-csu-guidelines]
EACCI 2017	Muraro A, Roberts G, EAACI Guidelines – Food Allergy and Anaphylaxis.
EACCI 2018	Zuberier T, Aberer W, Asero R. The EAACI/GA ₂ LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. <i>Allergy</i> . 2018;73:1393–1414.
EDF 2018	Wollenberg A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. <i>JEADV</i> 2018, 32, 657–682

5. Załączniki

- Zal 1.** Opracowanie nr BOR.434.22.2016; Cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- Zal 2.** Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cetirizinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- Zal 3.** Opinia Rady Przejrzystości nr 277/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną levocetirizini dihydrochloridum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- Zal 4.** Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną loratadinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Cetirizini dihydrochloridum/ Cetirizinum						
Allertec, tabl. powł., 10 mg	05909990569441	10,79	14,90	13,16	30%	5,69
Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	05909990851119	9,98	13,00	8,85	30%	6,81
Cetirizine Genoptim, tabl. powł., 10 mg	05909990969739	8,64	12,64	12,64	30%	3,79
Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	05909991386672	11,77	16,56	16,56	30%	4,97
Alermed, tabl. powł., 10 mg	05909990910793	10,80	14,91	13,16	30%	5,70
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	05909991103811	6,79	9,65	8,85	30%	3,46
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	05909991103835	11,99	16,79	16,79	30%	5,04
Amertil, tabl. powł., 10 mg	05909990410729	6,48	9,37	8,77	30%	3,23
Amertil, tabl. powł., 10 mg	05909990410736	10,15	14,23	13,16	30%	5,02
Amertil, tabletki powlekane, 10 mg	05907695215250	19,41	25,99	25,99	30%	7,80
Letizen, tabl. powł., 10 mg	05909990869725	7,13	10,07	8,77	30%	3,93
Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	05909990781515	8,74	11,20	6,63	30%	6,56
Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	05909990184637	14,47	18,75	13,16	30%	9,54
Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	05909990184736	12,85	17,69	17,69	30%	5,31
Levocetirizini dihydrochloridum						

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Cezera, tabl. powl., 5 mg	05909990656929	10,80	13,91	8,77	30%	7,77
Cezera, tabl. powl., 5 mg	05909990656936	15,34	19,51	12,28	30%	10,91
Cezera, tabl. powl., 5 mg	05909990656943	16,20	20,58	13,16	30%	11,37
Cezera, tabl. powl., 5 mg	05909991192600	37,80	46,85	39,47	30%	19,22
Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	05909990904099	17,93	23,04	17,69	30%	10,66
Contrahist, tabl. powl., 5 mg	05909990904129	14,90	19,05	12,28	30%	10,45
Contrahist, tabl. powl., 5 mg	05906414000726	20,06	26,42	24,56	30%	9,23
Contrahist, tabl. powl., 5 mg	05906414000733	30,08	38,43	36,83	30%	12,65
Lecetax, tabl. powl., 5 mg	05909990997640	11,75	15,74	12,28	30%	7,14
Levocedo, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	05909991238995	17,27	22,33	17,69	30%	9,95
Lirra, tabletki powlekane, 5 mg	05909990790807	9,83	13,72	12,28	30%	5,12
Lirra, tabl. powl., 5 mg	05902020241133	20,04	26,40	24,56	30%	9,21
Lirra, tabl. powl., 5 mg	05902020241140	30,08	38,43	36,83	30%	12,65
Nossin, tabl. powl., 5 mg	05909991060589	12,51	16,54	12,28	30%	7,94
Xyzal, tabl. powl., 5 mg	05909990918072	22,11	26,62	12,28	30%	18,02
Xyzal, tabl. powl., 5 mg	05909990918041	6,78	8,09	3,07	30%	5,94
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	05909991358105	16,63	21,66	17,69	30%	9,28
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	05909991376550	16,85	21,89	17,69	30%	9,51
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	05909990619627	21,29	26,55	17,69	30%	14,17
Zenaro, tabl. powl., 5 mg	05909990781720	14,04	18,14	12,28	30%	9,54
Zyx, tabl. powl., 5 mg	05909990765034	15,61	19,79	12,28	30%	11,19
Zyx, tabl. powl., 5 mg	05907695215014	27,54	34,28	24,56	30%	17,09
Zyx, tabletki powlekane, 5 mg	05907695215267	30,06	38,41	36,83	30%	12,63
Loratadinum						
Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	05909990739318	9,29	12,68	10,61	30%	5,25
Flonidan, tabl., 10 mg	05909990739233	12,53	16,74	13,16	30%	7,53
Flonidan, tabl., 10 mg	05909990223343	23,92	30,73	26,31	30%	12,31
Flonidan, tabl., 10 mg	05909990223350	38,66	47,75	39,47	30%	20,12
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	05909990795420	12,10	16,28	13,16	30%	7,07
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	05909990670253	23,91	30,72	26,31	30%	12,30
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	05909990670260	35,96	44,92	39,47	30%	17,29
Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	05909990909049	12,74	16,95	13,16	30%	7,74
Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	05909990839018	8,93	12,42	11,06	30%	4,68

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.;

Tabela 5. Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii

Substancja czynna	Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Cetyryzyna	Allertec	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
	Alermed	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
	Cetirizine Genoptim	SYNOPTIS PHARMA SP. Z O.O.
	Amertil	BIOFARM Sp. z o.o.
	Letizen	KRKA
	Zyrtec	VEDIM Sp. z o.o.
Lewocetyryzyna	Lirra	Glenmark Pharmaceuticals
	Cezera	KRKA
	Contrahist	Adamed Sp. z o.o.
	Lecetax	Axxon Sp. z o.o.
	Levocedo	Polfarmex
	Nossin	Apotex Europe B.V.

Substancja czynna	Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
	Xyzal	VEDIM Sp. z o.o.
	Zenaro	Zentiva
	Zyx	BIOFARM Sp. z o.o.
Loratadyna	Flonidan	Sandoz GmbH
	Loratadyna Galena	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy GALENA"
	Loratan	„Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek” S.A.

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 11.07.2019 r.)

Search	Query	Items found
#51	Search (((cetirizine) OR levocetirizine) OR loratadine) AND ((((((("Anaphylaxis"[MeSH Terms]) OR Anaphylactic) OR Anaphylaxis) OR (((((((("Angioedema"[MeSH Terms]) OR Angioedemas) OR Quincke) OR Quinckes) OR Quincke's) OR Angioneurotic) OR Edema) OR Edemas) OR Urticaria) OR Urticarias) OR Giant) OR Angioedema)) OR ((((((Food) OR Allergies) OR Allergy) OR Hypersensitivity) OR Hypersensitivities) OR Food Hypersensitivity[MeSH Terms] OR Food Hypersensitivity)) OR (((((((Dermatitis Atopic[MeSH Terms]) OR Disseminated) OR Atopic) OR Eczema) OR Neurodermatitis) OR Neurodermatitides) OR Dermatitis) OR Dermatitides) OR Dermatitis Atopic)) Filters: Publication date from 2016/12/31 to 2019/07/11	127
#52	Search (((cetirizine) OR levocetirizine) OR loratadine) AND ((((((("Anaphylaxis"[MeSH Terms]) OR Anaphylactic) OR Anaphylaxis) OR (((((((("Angioedema"[MeSH Terms]) OR Angioedemas) OR Quincke) OR Quinckes) OR Quincke's) OR Angioneurotic) OR Edema) OR Edemas) OR Urticaria) OR Urticarias) OR Giant) OR Angioedema)) OR ((((((Food) OR Allergies) OR Allergy) OR Hypersensitivity) OR Hypersensitivities) OR Food Hypersensitivity[MeSH Terms] OR Food Hypersensitivity)) OR (((((((Dermatitis Atopic[MeSH Terms]) OR Disseminated) OR Atopic) OR Eczema) OR Neurodermatitis) OR Neurodermatitides) OR Dermatitis) OR Dermatitides) OR Dermatitis Atopic)) Filters: Publication date from 2016/12/31 to 2019/07/11; Humans	72
#50	Search (((cetirizine) OR levocetirizine) OR loratadine) AND ((((((("Anaphylaxis"[MeSH Terms]) OR Anaphylactic) OR Anaphylaxis) OR (((((((("Angioedema"[MeSH Terms]) OR Angioedemas) OR Quincke) OR Quinckes) OR Quincke's) OR Angioneurotic) OR Edema) OR Edemas) OR Urticaria) OR Urticarias) OR Giant) OR Angioedema)) OR ((((((Food) OR Allergies) OR Allergy) OR Hypersensitivity) OR Hypersensitivities) OR Food Hypersensitivity[MeSH Terms] OR Food Hypersensitivity)) OR (((((((Dermatitis Atopic[MeSH Terms]) OR Disseminated) OR Atopic) OR Eczema) OR Neurodermatitis) OR Neurodermatitides) OR Dermatitis) OR Dermatitides) OR Dermatitis Atopic))	1926
#49	Search ((cetirizine) OR levocetirizine) OR loratadine	3129
#48	Search loratadine	1548
#47	Search levocetirizine	413
#46	Search cetirizine	1836
#45	Search ((((((("Anaphylaxis"[MeSH Terms]) OR Anaphylactic) OR Anaphylaxis) OR (((((((("Angioedema"[MeSH Terms]) OR Angioedemas) OR Quincke) OR Quinckes) OR Quincke's) OR Angioneurotic) OR Edema) OR Edemas) OR Urticaria) OR Urticarias) OR Giant) OR Angioedema)) OR ((((((Food) OR Allergies) OR Allergy) OR Hypersensitivity) OR Hypersensitivities) OR Food Hypersensitivity[MeSH Terms] OR Food Hypersensitivity)) OR (((((((Dermatitis Atopic[MeSH Terms]) OR Disseminated) OR Atopic) OR Eczema) OR Neurodermatitis) OR Neurodermatitides) OR Dermatitis) OR Dermatitides) OR Dermatitis Atopic))	1920402
#44	Search (((((((Dermatitis Atopic[MeSH Terms]) OR Disseminated) OR Atopic) OR Eczema) OR Neurodermatitis) OR Neurodermatitides) OR Dermatitis) OR Dermatitides) OR Dermatitis Atopic	199230
#43	Search Dermatitis Atopic[MeSH Terms]	18850
#42	Search Disseminated	64012
#41	Search Atopic	40033
#40	Search Eczema	20744
#39	Search Neurodermatitis	1711
#38	Search Neurodermatitides	1711
#37	Search Dermatitis	119394
#36	Search Dermatitides	119452
#35	Search Dermatitis Atopic	26333

#34	Search ((((((Food) OR Allergies) OR Allergy) OR Hypersensitivity) OR Hypersensitivities) OR Food Hypersensitivity[MeSH Terms]) OR Food Hypersensitivity	1560404
#33	Search Food	1123857
#32	Search Allergies	370041
#31	Search Allergy	468046
#30	Search Hypersensitivity	364678
#29	Search Hypersensitivities	364859
#28	Search Food Hypersensitivity[MeSH Terms]	19117
#27	Search Food Hypersensitivity	23180
#26	Search (((((((("Angioedema"[MeSH Terms]) OR Angioedemas) OR Quincke) OR Quinckes) OR Quincke's) OR Angioneurotic) OR Edema) OR Edemas) OR Urticaria) OR Urticarias) OR Giant) OR Angioedema	271509
#25	Search Giant	86497
#24	Search Urticarias	22221
#23	Search Urticaria	22204
#22	Search Edemas	148511
#21	Search Edema	164631
#20	Search Angioneurotic	942
#19	Search Quincke's	229
#18	Search Quinckes	2
#17	Search Quincke	388
#16	Search Angioedemas	8018
#15	Search "Angioedema"[MeSH Terms]	5709
#14	Search Angioedema	8017
#13	Search (("Anaphylaxis"[MeSH Terms]) OR Anaphylactic) OR Anaphylaxis	32538
#12	Search Anaphylaxis	29335
#11	Search Anaphylactic	10577
#10	Search "Anaphylaxis"[MeSH Terms]	20334

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 11.07.2019 r.)

#1	MeSH descriptor: [Anaphylaxis] explode all trees	177
#2	Anaphylactic	630
#3	Anaphylaxis	1745
#4	#1 or #2 or #3	2124
#5	Angioedema	717
#6	Angioedemas	109
#7	Quincke	241
#8	Quinckes	4
#9	Quincke's	240
#10	Angioneurotic	594
#11	Edema	18384
#12	Edemas	580
#13	Urticaria	3012
#14	Urticarias	133
#15	Giant	769
#16	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	22202
#17	MeSH descriptor: [Food Hypersensitivity] explode all trees	866
#18	Hypersensitivities	39
#19	Hypersensitivity	9146
#20	Allergy	20661
#21	Allergies	1686
#22	#17 or #18 or #19 or #20 or #21	28282
#23	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1604
#24	Dermatitides	8
#25	Dermatitis	7925
#26	Neurodermatitides	0
#27	Neurodermatitis	152
#28	Eczema	3546

#29	Atopic	5917
#30	Disseminated	3214
#31	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	14376
#32	#4 or #16 or #22 or #31	59979
#33	cetirizine	1050
#34	levocetirizine	349
#35	loratadine	861
#36	#33 or #34 or #35	1928
#37	#32 and #36 (with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to Dec 2019)	182

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 11.07.2019 r.)

1	Exp Anaphylaxis/	36682
2	Anaphylactic.ab,kw,ti.	11526
3	Anaphylaxis.ab,kw,ti.	21576
4	1 or 2 or 3	43958
5	Exp Angioedema/	18030
6	Angioedemas.ab,kw,ti.	74
7	Quincke.ab,kw,ti.	528
8	Quinckes.ab,kw,ti.	160
9	Quincke's.ab,kw,ti.	160
10	Angioneurotic.ab,kw,ti.	548
11	Edema.ab,kw,ti.	133731
12	Edemas.ab,kw,ti.	812
13	Urticaria.ab,kw,ti.	18687
14	Urticarias.ab,kw,ti.	232
15	Giant.ab, kw, ti.	74290
16	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	238479
17	Esp Food Hypersensitivity/	30965
18	Hypersensitivities.ab,kw,ti.	691
19	Hypersensitivity.ab,kw,ti.	66507
20	Allergy.ab,kw,ti.	98582
21	Allergies.ab,kw,ti.	22744
22	#17 or #18 or #19 or #20 or #21	174409
23	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	37650
24	Dermatitides.ab,kw,ti.	149
25	Dermatitis.ab,kw,ti.	69333
26	Neurodermatitides.ab,kw,ti.	0
27	Neurodermatitis.ab,kw,ti.	490
28	Eczema.ab,kw,ti.	19952
29	Atopic.ab,kw,ti.	50898
30	Disseminated.ab,kw,ti.	63203
31	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	168737
32	4 or 16 or 22 or 31	559343
33	cetirizine.ab,kw,ti.	2335
34	levocetirizine.ab,kw,ti.	660
35	loratadine.ab,kw,ti.	1593
36	33 or 34 or 35	4011
37	32 and 36	1461
38	Limit 37 to yr="2016 – 2019"	233

5.3. Diagram Prisma

