



**Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna;
roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów
związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub
pokrzywką**

Przegląd systematyczny badań.



Kraków, kwiecień 2013



Analizę problemu decyzyjnego opracowano na zlecenie firmy

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149

05-152 Czosnów

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

Os. Mozarta 1/29

31 - 232 Kraków

e-mail: centrumhta@centrumhta.com;

telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	5
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	7
Kluczowe informacje z analizy klinicznej.....	8
Streszczenie	10
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej	18
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej	19
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej.....	19
2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych.....	20
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	21
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego	22
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa	24
2.6. Selekcja informacji	24
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych.....	25
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej	27
2.9. Synteza danych.....	28
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	32
4. Przegląd medycznych baz danych	34
4.1. Wstęp.....	34
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych.....	34
4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej	37
5. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa®; roztwór doustny) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką względem wybranych komparatorów (loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny)	39
5.1. Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do loratadyny [porównanie bezpośrednie/ pośrednie].....	39
5.2. Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do cetyryzyny [porównanie bezpośrednie/ pośrednie].....	41
5.3. Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do lewocetyryzyny [porównanie bezpośrednie/ pośrednie]	43
6. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa®; roztwór doustny) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką.....	46
6.1. Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do placebo [porównanie bezpośrednie].....	47
6.2. Podsumowanie analizy profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do placebo [porównanie bezpośrednie].....	54
7. Badania dodatkowe dotyczące zastosowania wybranych refundowanych technologii opcjonalnych (loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny podawanych w postaciach płynnych) stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką.....	57

7.1. Wstęp.....	57
7.2. Podsumowanie wyników i wniosków z badań dotyczących zastosowania loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (podawanych w postaciach płynnych) stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką.....	58
8. Badania o niższej wiarygodności.....	63
8.1. Wstęp.....	63
8.2. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.....	63
9. Badania nieopublikowane.....	66
10. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa desloratadyny	67
10.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego i raportów o działaniach niepożądanych	67
10.2. Inne źródła danych dotyczące bezpieczeństwa	71
10.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny	76
11. Opracowania (badania) wtórne.....	78
11.1. Wstęp.....	78
11.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych	78
12. Badania dotyczące desloratadyny (roztwór doustny) dodatkowo uwzględnione w analizie klinicznej	82
13. Dyskusja	84
14. Ograniczenia analizy klinicznej.....	99
15. Wnioski końcowe	105
16. Bibliografia	111
17. Spis tabel, schematów i wykresów	116
18. Aneks.....	120
18.1. Przegląd medycznych baz danych.....	120
18.2. Tabela zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej.....	142
18.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	143
18.4. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. <i>critical appraisal</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.....	153
18.5. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.....	162
18.6. Badania nieopublikowane.....	167
18.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych.....	169
18.8. Analiza wyników i wniosków z badań dotyczących zastosowania loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (w postaciach płynnych) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką. 171	
18.9. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad.....	176
18.10. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dotyczące porównań pośrednich)	177
18.11. Opis skal / kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej	180
18.12. Analiza wyników w skali GRADE.....	181
18.13. Tabele pomocnicze	188

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AD	ang. <i>Atopic Dermatitis</i> ; Atopowe zapalenie skóry
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AMP	Adenozyno-5'-monofosforan – związek stosowany w próbach prowokacyjnych nieswoistej nadreaktywności oskrzeli
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARIA	ang. <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i> ; Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i jego wpływ na astmę. Akronim raportów i wytycznych dotyczących postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w alergicznym nieżycie nosa oraz astmie.
AUC	ang. <i>Area Under the Curve</i> ; Pole pod krzywą stężeń - miara ilości leku jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci niezmienionej.
C_{max}	Maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągane we krwi po podaniu.
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CIU	ang. <i>Chronic Idiopathic Urticaria</i> ; Przewlekła pokrzywka idiopatyczna
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
EAACI	ang. <i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i> ; Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce. Akronim badania epidemiologicznego.
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> ; Europejskie Forum Dermatologiczne
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GA²LEN	ang. <i>Global Allergy and Asthma European Network</i> ; Globalna Europejska Sieć ds. Alergii i Astmy
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
H1	Receptor histaminowy typu 1
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
IAR	ang. <i>Intermittent Allergic Rhinitis</i> ; Okresowe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (dawniej: sezonowe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny.
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MedDRA	System nomenklatury i klasyfikacji narządów i układów
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica zmian
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PAR	ang. <i>Permanent Allergic Rhinitis</i> ; Przewlekłe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (dawniej: całoroczne, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wyniki zdrowotny, badanie
PPA (PP)	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych.
PRQLQ	ang. <i>Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub spojówek
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
QT	Odstęp QT; w zapisie elektrokardiogramu to odcinek mierzony od początku zespołu QRS to końca załamka T i odzwierciedla czas pełnego cyklu pobudzenia i powrotu do stanu wyjściowego mięśniówki komór serca.
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SAR	ang. <i>Seasonal Allergic Rhinitis</i> ; Sezonowe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa według starej klasyfikacji (obecnie: okresowe, alergiczne zapalenie)
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
t_{1/2}	Czas, który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej.
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej).
TSS	ang. <i>Total Symptom Score</i> ; Globalna skala nasilenia objawów
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAO	ang. <i>World Allergy Organization</i> Światowa Organizacja ds. Alergii
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Prezentacja badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w porównaniu do wybranych refundowanych technologii opcjonalnych (komparatorów), takich jak: loratadyna, cetyryzyna i lewocetyryzyna (podawanych w postaci roztworu doustnego/syropu). Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [64], jak i w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* [65] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66].
- II. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio oceniających efekty kliniczne stosowania desloratadyny względem loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny podawanych w postaci roztworu doustnego/syropu w analizowanych wskazaniach. W związku z powyższym podjęto próbę identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Odnaleziono 3 badania RCT bezpośrednio porównujące profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) względem placebo u dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (2 badania RCT opisane w jednej publikacji) oraz dzieci ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych. Po stronie komparatorów zidentyfikowano: 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące loratadynę (syrop) względem placebo u dzieci z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa; 2 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania cetyryzyny (syrop/ roztwór doustny) względem placebo u dzieci z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz 2 badania RCT opisane w 1 publikacji i bezpośrednio porównujące profil bezpieczeństwa lewocetyryzyny (roztwór doustny) względem placebo u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.
- III. Analiza heterogeniczności badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego wskazała na istotne różnice dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do ww. badań i będących przeciwwskazaniem do przeprowadzenia porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny z loratadyną oraz cetyryzyną. Porównanie pośrednie możliwe było jedynie w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w postaci syropu/ roztworu doustnego u dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych [1] vs [6].
- IV. **Wyniki porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w dawce 1,25 mg/dobę oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) w dawce 1,25 mg/2x dobę stosowanych u dzieci w wieku od 1-2 do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wykazały brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między preparatami** w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, gorączki, infekcji wirusowych, zapalenia ucha środkowego oraz wysypki w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni [1] vs [6]. Dawki desloratadyny oraz lewocetyryzyny podawane w ww. badaniach były zgodne z dawkami zarejestrowanymi do stosowania w danym przedziale wiekowym [18], [63].
- V. Ze względu na brak możliwości porównania bezpośredniego, jak i pośredniego efektów klinicznych zastosowania desloratadyny względem loratadyny oraz cetyryzyny, jak i ograniczone porównanie profilu bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny, w ramach niniejszej analizy przedstawiono również wyniki odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii i wybranych komparatorów stosowanych w postaci roztworu doustnego/syropu w analizowanych wskazaniach (zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66]).
- VI. Wyniki badań RCT wykazały, **że desloratadyna (syrop)** podawana w dawce 1,25 mg/dobę **u dzieci** w wieku 2- 5 lat oraz dawce 2,5 mg/dobę u dzieci w wieku 6-11 lat **z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i**

- przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [1], jak i stosowana w dawce 1,0 mg lub 1,25 mg/dobę u dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 2 lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych [2] charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa porównywalnym do placebo.** Należy zaznaczyć, że skuteczność desloratadyny w postaci roztworu doustnego nie była badana w oddzielnych badaniach klinicznych u dzieci [18]. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Hitaxa®, **bezpieczeństwo stosowania desloratadyny w postaci roztworu doustnego można uznać za równoważne z bezpieczeństwem desloratadyny w postaci syropu** ze względu na identyczne stężenie substancji czynnej w obu formach leku (0,5 mg/ml) [18].
- VII. Wyniki badań RCT dotyczące oceny efektywności klinicznej refundowanych technologii opcjonalnych podawanych w analizowanych wskazaniach wykazały, że loratadyna (syrop) w dawce 5 lub 10 mg/dobę (zależnie od masy ciała) jest skuteczna oraz dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 do 12 lat z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [3], podobnie jak cetyryzyna stosowana w dawce 10 mg/dobę (syrop) [4] lub dawce 5 mg/dobę (roztwór doustny) [5] u dzieci z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Wyniki 2 badań RCT opisanych w publikacji [6] wskazują na dobrą tolerancję lewocetyryzyny (roztwór doustny) podawanej pacjentom już od 6. miesiąca życia z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Dawki loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny podawane w ww. badaniach były zgodne z dawkami zarejestrowanymi do stosowania w danym przedziale wiekowym [61], [62], [63].
- IV. **Wyniki badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) stosowanej w celu w łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną u pacjentów pediatrycznych [7], [8], [9], [10], [11].** Ponadto, dane z publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa wskazały, że stosowanie desloratadyny u dzieci w zakresie dawek od 1,0 mg do 2,5 mg/dobę wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w stopniu porównywalnym do stosowania placebo. Z kolei, wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych, dotyczących oceny efektywności klinicznej desloratadyny oraz innych leków przeciwhistaminowych stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy [31], [32], [33].
- V. **Na podstawie dostępnych dowodów naukowych należy wnioskować, że desloratadyna (roztwór doustny/ syrop) podawana w zakresie dawek 1,0-2,5 mg/dobę charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia do 11 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [1] lub ze wskazaniem do stosowania do stosowania leków przeciwhistaminowych [2].** Ponadto, na obecnym poziomie dowodów naukowych nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania efektów klinicznych zastosowania desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) względem loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (w postaciach płynnych) podawanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Niemniej jednak, wyniki porównania pośredniego wskazały na zbliżony profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) stosowanych w dawkach zarejestrowanych w populacji pacjentów w wieku od 1-2 do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.
- VI. Warto również podkreślić, że zasadność finansowania desloratadyny (roztwór doustny) była już oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. **Zgodnie z pozytywną opinią Rady Konsultacyjnej przy AOTM, rekomendowane jest finansowanie ze środków publicznych desloratadyny w postaci roztworu doustnego w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych [94].**

Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (podawanych w postaci roztworu doustnego/syropu).

Metody:

- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [64], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [65] oraz na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*;
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

- nie zidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych, jak i nierandomizowanych) umożliwiających bezpośrednie porównanie efektów klinicznych desloratadyny względem loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w postaci roztworu doustnego/ syropu w analizowanych wskazaniach;
- w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnych porównań bezpośrednich pomiędzy desloratadyną i jej komparatorami stosowanymi w analizowanych wskazaniach podjęto próbę identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora;
- w wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne potencjalnie przydatne do porównania pośredniego:
 - 2 randomizowane badania kliniczne opisane w publikacji [1], w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 2. do 5. roku życia (1. badanie) oraz pacjentów w wieku od 6. do 11. roku życia (2. badanie) z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej,
 - 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 6. miesiąca życia do 2 lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych [2],
 - 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa loratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 3 do 12 lat z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [3],
 - 2 randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny w bezpośredni porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (cetyryzyna w formie syropu) [4] lub w

- wieku od 2 do 6 lat (cetyryzyna w formie roztworu doustnego) [5] z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- 2 randomizowane badania kliniczne przedstawione w publikacji [6], w których oceniano profil bezpieczeństwa lewocetyryzyny (roztwór doustny) w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 6. do 11. miesiąca życia (1. badanie) oraz pacjentów w wieku od 1. do 5. roku życia (2. badanie) z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej;
 - z uwagi na odnalezienie kontrolowanych badań klinicznych, w których analizowano wyłącznie profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) możliwe będzie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z wybranymi komparatorami (loratadyną, cetyryzyną lub lewocetyryzyną) tylko w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa ww. preparatów podawanych w postaci roztworu doustnego/ syropu; warto zaznaczyć, że skuteczność desloratadyny w postaci roztworu doustnego nie była badana w oddzielnych randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci (nie prowadzono takich badań w tej subpopulacji chorych); ponadto, zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Hitaxa®, **bezpieczeństwo stosowania desloratadyny w postaci roztworu doustnego można uznać za równoważne z bezpieczeństwem desloratadyny w postaci syropu** (wyniki 3 badań RCT uwzględnionych w ramach niniejszej analizy), **ponieważ zawiera on takie samo stężenie tej substancji czynnej jak roztwór doustny** [18];
 - ponadto, w ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:
 - badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne przeprowadzone bez grupy kontrolnej), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/syrop) u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką [7], [8], [9], [10], [11],
 - badania nieopublikowane [13], [14], [15], [16], [17],
 - publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [18], [19] (informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa®, roztwór doustny, tabletki), [20] (informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Aeries®, roztwór doustny), [21] (streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Aeries®), [22] (informacje odnalezione na stronie internetowej *Health Canada*), [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30] (wyniki i wnioski z opracowań (badań) wtórnych dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów pediatrycznych),
 - opracowania (badania) wtórne, w tym opracowanie przeglądowe dotyczące zastosowania leków przeciwhistaminowych u pacjentów pediatrycznych, a także raporty odnalezione na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA), dotyczące zastosowania desloratadyny (roztwór doustny/syrop) w populacji pediatrycznej [32] oraz dotyczące właściwości farmakodynamicznych oraz efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej zarówno w postaci tabletek, jak i syropu doustnego [33];
 - 2 dodatkowe badania dotyczące oceny właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych desloratadyny podawanej w grupie zdrowych dzieci [34], [35], wykazujące biorównoważność dwóch postaci desloratadyny: w formie syropu oraz tabletek.

Wyniki:

Okresowe (sezonowe) lub całoroczne (przewlekłe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i/lub przewlekła pokrzywka idiopatyczna

Efektywność kliniczna desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) w porównaniu do loratadyny (płynna postać) [porównanie bezpośrednie i pośrednie]

W trakcie przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z loratadyną (podawanych w postaciach płynnych) w analizowanych wskazaniach. Analiza badań klinicznych zidentyfikowanych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) i loratadyny (syrop) wskazała na heterogeniczność odnalezionych badań [1], [2], [3] w odniesieniu m.in. do charakterystyki wyjściowej pacjentów (różne rozpoznania kliniczne – badania opisane w referencji [1] pacjenci z alergicznym zapaleniem błony

śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, badanie [2] pacjenci ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych, badanie [3] pacjenci z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz różny wiek pacjentów – dzieci w wieku od 2. do 5. roku życia oraz od 6. do 11. roku życia w badaniach opisanych w publikacji [1], dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do ≤ 2 lat w badaniu [2] oraz dzieci w wieku od 3. do 12. roku życia w badaniu [3]), co stanowiło przeciwwskazanie do wykonania porównania pośredniego.

Efektywność kliniczna desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) w porównaniu do cetyryzyny (płynna postać) [porównanie bezpośrednie i pośrednie]

W trakcie przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną (podawanych w postaciach płynnych) w analizowanych wskazaniach. Randomizowane badania kliniczne odnalezione w celu przeprowadzenia porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) z cetyryzyną (syrop/ roztwór doustny) charakteryzowały się heterogenicznością w zakresie rozpoznania klinicznego w analizowanych populacjach pacjentów pediatrycznych [1] (pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną), [2] (pacjenci ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych), [4], [5] (pacjenci z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa), stąd też odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego.

Efektywność kliniczna desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) w porównaniu do lewocetyryzyny (postać płynna) [porównanie bezpośrednie i pośrednie]

W trakcie przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z lewocetyryzyną (podawanych w postaciach płynnych) w analizowanych wskazaniach. Analiza odnalezionych randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego ([1], [2] vs [6]) wskazała na możliwość porównania profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) stosowanych u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 1-2 do 5 lat) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [1] vs [6]. Przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) z wykorzystaniem wspólnego komparatora, jakim było placebo możliwe było dla 5 „wspólnych” punktów końcowych. Dawki desloratadyny oraz lewocetyryzyny zastosowane w badaniach klinicznych wykorzystanych do porównania pośredniego były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanych wskazaniach i wynosiły odpowiednio: 1,25 mg/dobę (na podstawie ChPL Hitaxa[®], roztwór doustny [18]) oraz 1,25 mg/2x dobę (na podstawie ChPL Xyzal[®], roztwór doustny [63]).

Oszacowane wyniki wskazały, że **desloratadyna (syrop) w dawce 1,25 mg/dobę stosowana u pacjentów pediatrycznych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną jest równie bezpieczna jak lewocetyryzyna (roztwór doustny) w dawce 1,25 mg/2x dobę ($p>0,05$)** w odniesieniu do takich punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa jak ryzyko wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych,
- gorączki,
- infekcji wirusowych,
- zapalenia ucha środkowego,
- wysypki skórnej

w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni [1] vs [6].

Zestawienie danych

Wykonanie porównania bezpośredniego, jak i pośredniego efektów klinicznych zastosowania desloratadyny (roztwór doustny/syrop) z loratadyną oraz cetyryzyną podawanych w postaciach płynnych było niemożliwe do przeprowadzenia ze

względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych typu *head-to-head*, jak i brak badań wystarczająco homogenicznych względem siebie do porównania pośredniego. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono wyniki odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (desloratadyna) [1], [2] i wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych: loratadyna, cetyryzyna) stosowanych w postaci roztworu doustnego/ syropu w analizowanych wskazaniach [3], [4], [5]. Opisano również jedyne zidentyfikowane, randomizowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania lewocetyryzyny (roztwór doustny) [6] i wykorzystane do porównania pośredniego z desloratadyną, ze względu na jego ograniczone możliwości przeprowadzenia analizy dla 5 punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa. Postępowanie takie jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, które mówi o konieczności przeprowadzenia porównania – zestawienia danych odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii oraz uwzględnionych komparatorów w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego i pośredniego ich porównania [66].

Badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej desloratadyny (roztwór doustny/ syrop)

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 2 publikacjach [1], [2], w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo. W uwzględnionych badaniach desloratadyna była podawana w dawkach: 1,0 mg; 1,25 mg lub 2,5 mg/dobę, co jest zgodne z dawkowaniem preparatu zależnie od wieku pacjentów przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® [18] (za wyjątkiem dawki 1,0 mg/dobę podawanej niemowlętom w wieku od 6. do 12. miesiąca życia w badaniu [2]). Uwzględnione badania dotyczyły oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) względem placebo w takich populacjach jak: dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [1] oraz dzieci ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych, ale bez określonego rozpoznania klinicznego [2]. Ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami [1], [2] dotyczące m.in. rozpoznania klinicznego u analizowanych pacjentów oraz ich wieku przeprowadzenie meta-analizy wyników raportowanych w ww. badań w ocenie Autorów analizy było niemożliwe.

Wyniki 2 badań klinicznych przedstawionych w publikacji [1] wykazały, że **desloratadyna (syrop) podawana w dawce 1,25 mg/dobę pacjentom w wieku od 2 do 5 lat lub dawce 2,5 mg/dobę w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną jest równie bezpieczna jak podawanie placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie leczenia wynoszącym 14 dni** ($p>0,05$). W badaniach nie raportowano żadnego przypadku poważnego działania niepożądanego, ani żadnych istotnych klinicznie zmian w zakresie analizowanych parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych, a także prawidłowej pracy serca ($p>0,05$). W randomizowanym badaniu [2] **potwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) podawanej w dawce 1,0 mg lub 1,25 mg/dobę u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia do 2 lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych**. Raportowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną (syrop) a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także zaburzeń prawidłowej pracy serca ($p>0,05$).

Istotną kwestią pozostaje brak możliwości wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu ze względu na brak randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej takiej postaci analizowanego preparatu (co zostało również potwierdzone w ChPL Hitaxa® [18]). W oparciu o dane z badań farmakokinetycznych [34], [35] można jednak wnioskować o dobrej skuteczności klinicznej desloratadyny stosowanej w postaci roztworu doustnego/syropu u pacjentów pediatrycznych, w stopniu porównywalnym do wysokiej skuteczności desloratadyny podawanej w formie tabletek i wykazanej w wiarygodnych, randomizowanych badaniach klinicznych uwzględniających pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia [33], a ponadto udokumentowanej i wykazanej w ramach przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Analizie klinicznej dla produktu leczniczego Hitaxa®, podawanego w formie tabletek w analizowanych wskazaniach [95].

Badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych: loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny podawanych w płynnych postaciach)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 4 referencje dotyczące randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną i/lub profil bezpieczeństwa: loratadyny (syrop) stosowanej u pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [3], cetyryzyny (syrop/ roztwór doustny) stosowanej u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [4], [5] oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) podawanej u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [6] w bezpośrednim porównaniu do placebo. Dobowe dawki loratadyny zastosowane w badaniu [3], jak i dawki cetyryzyny podawane pacjentom pediatrycznym w badaniach [4] i [5] oraz dawki lewocetyryzyny zastosowane w badaniach opisanych w publikacji [6] były zgodne z dawkami zarejestrowanymi i zalecanymi do stosowania u pacjentów w określonych przedziałach wiekowych (na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych: Claritine® [61], Zyrtec® [62], Xyzal® [63]).

Wyniki badania klinicznego [3] wykazały, że loratadyna (syrop) podawana w dawce 5 lub 10 mg/dobę przez okres 3. tygodni u pacjentów w wieku od 3. do 12. lat z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna niż placebo ($p < 0,05$) w zakresie redukcji nasilenia objawów nosowych i ocznych ocenianych łącznie za pomocą wskaźnika TSS (ang. *Total Symptom Score*), a także redukcji nasilenia objawów indywidualnych takich jak: kichanie oraz wyciek wydzieliny z nosa. Ponadto, podanie loratadyny (syrop) nie było związane z istotnie statystycznie większą skutecznością względem placebo ($p > 0,05$) w odniesieniu do redukcji nasilenia indywidualnie ocenianych objawów takich jak: świąd nosa, niedrożność nosa oraz objawy oczne. W badaniu [3] nie raportowano wystąpienia żadnych działań niepożądanych.

Wyniki badania klinicznego [4], w którym oceniano dwie różne dawki cetyryzyny (5 mg lub 10 mg/dobę) względem placebo wykazały, że cetyryzyna (syrop) podawana w dawce 10 mg/dobę przez okres 4. tygodni u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. do 11. lat jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna niż placebo ($p < 0,05$) w zakresie redukcji nasilenia nosowych oraz ocznych objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa ocenianych przez samych pacjentów i mierzonych za pomocą wskaźnika TSS. Cetyryzyna (syrop) stosowana w dawce 5 mg/dobę nie była istotnie statystycznie bardziej skuteczna od placebo ($p > 0,05$) w odniesieniu do redukcji nasilenia analizowanych objawów nosowych i ocznych [4]. Zarówno dawka cetyryzyny (syrop) wynosząca 5 mg, jak i 10 mg/dobę były dobrze tolerowane przez pacjentów, a ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych (o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu) było porównywalne we wszystkich grupach ($p > 0,05$). Z kolei, w badaniu klinicznym [5] wykazano, że cetyryzyna (roztwór doustny) podawana w dawce 5 mg/dobę przez okres 2. tygodni jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna niż placebo ($p < 0,05$) w zakresie redukcji nasilenia objawów takich jak: kichanie, wyciek wydzieliny, niedrożność nosa oraz świąd nosa oraz oczu u dzieci w wieku od 2. do 6. roku życia z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Ze względu na zidentyfikowane różnice dotyczące odmiennego okresu leczenia/ obserwacji zastosowanego w badaniach [4] i [5] (odpowiednio: 4 oraz 2 tygodnie) oraz różnego wieku pacjentów włączonych do ww. badań (odpowiednio: 6-11 lat oraz 2-6 lat), jak również braku dostępu do pełnego tekstu publikacji [5] (wyniki opisano jedynie na podstawie abstraktu) przeprowadzenie meta-analizy wyników badań [4], [5] w odniesieniu do efektów klinicznych stosowania cetyryzyny (syrop/ roztwór doustny) w dawce 5 mg/dobę w łagodzeniu objawów związanych z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było w opinii Analityków niemożliwe. Terapia cetyryzyną (syrop) w dawce 5 mg/dobę wiązała się z wystąpieniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie objawów alergicznych w ocenie lekarzy ($p < 0,05$) oraz nie wiązała się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia senności ($p > 0,05$) w porównaniu z placebo. W uwzględnionym dodatkowo badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej [12] wykazano, że stosowanie cetyryzyny (syrop) w dawce 10 mg/dobę przez okres 4. tygodni wpłynęło na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów pediatrycznych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa względem wartości wyjściowych ($p < 0,001$).

W randomizowanych badaniach klinicznych opisanych w publikacji [6] raportowano, że lewocetyryzyna (roztwór doustny) podawana w dawce 1,25 mg/dobę u pacjentów w wieku od 6. do 11. miesiąca życia lub dawce 2,5 mg/dobę w przypadku pacjentów od 1. do 5. roku życia z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki

idiopatycznej jest równie bezpieczna jak stosowanie placebo ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, jak i działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Większość obserwowanych działań niepożądanych była łagodnie lub umiarkowanie nasilona, a raportowane przypadki ciężkich działań niepożądanych u 2 pacjentów nie były związane z zastosowanym leczeniem. W badaniach nie raportowano żadnych istotnych klinicznie oraz statystycznie zmian w zakresie analizowanych parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych oraz zaburzeń prawidłowej pracy serca ($p>0,05$) [6].

Podsumowując, w oparciu o wyniki dostępnych badań klinicznych można wnioskować o skuteczności klinicznej i dobrym profilu bezpieczeństwa loratadyny oraz cetyryzyny stosowanych w postaci roztworu doustnego/ syropu w celu łagodzenia objawów związanych odpowiednio z: przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u pacjentów pediatrycznych. Wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych wskazują ponadto, na dobrą tolerancję lewocetyryzyny (roztwór doustny) podawanej pacjentom już od 6. roku życia z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Badania o niższej wiarygodności

W oparciu o wyniki odnalezionych badań klinicznych o niższej wiarygodności przeprowadzonych bez grupy kontrolnej należy wnioskować, że **desloratadyna podawana w postaci roztworu doustnego/ syropu** u dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 12 lat **wykazuje dobrą skuteczność kliniczną** w zakresie redukcji nasilenia objawów związanych z okresowym (sezonowym) oraz przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [7], [8], [9]. **Ponadto**, desloratadyna **charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa** w przypadku stosowania u dzieci nie tylko z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, ale także z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [10], [11]. W ww. badaniach nie raportowano żadnych nowych, ani niespodziewanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem desloratadyny w populacji pacjentów pediatrycznych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania desloratadyny

W oparciu o dane przedstawione w publikacjach wykorzystanych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [18]-[30] należy wnioskować o dobrym, akceptowanym profilu bezpieczeństwa desloratadyny, również w przypadku pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia. Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® (roztwór doustny, tabletki) [18], [19] oraz Aeries® [20], a także streszczeniu EPAR dla ogółu społeczeństwa [21] oparte są na wynikach wszystkich dostępnych badań farmakokinetycznych oraz klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny (tabletki lub syrop) w analizowanych wskazaniach, zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych. Wyniki opracowań (badań) wtórnych [24], [25], [26] potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa desloratadyny, a także innych, niesedatywnych leków przeciwhistaminowych najnowszej generacji stosowanych u dzieci, również w przypadku dzieci z upośledzonym metabolizmem desloratadyny [27]. Ponadto, należy podkreślić wyniki badań farmakokinetycznych wskazujących, że **desloratadyna nie powoduje istotnych klinicznie interakcji z lekami, pożywieniem, sokiem grejpfrutowym i alkoholem, ponadto nie wpływa na nieprawidłową pracę serca. Ze względu na nieprzenikanie przez barierę krew-mózg nie powoduje sedacji oraz nie upośledza aktywności psychomotorycznej, co wykazano w badaniach z udziałem zarówno zdrowych ochotników, jak i pacjentów ze schorzeniami alergicznymi** [28], [29].

Opracowania (badania) wtórne

Dane z odnalezionego opracowania (badania) wtórnego będącego raportem *European Medicines Agency* [33] opartym na wynikach wiarygodnych badań klinicznych, jak i badań przedklinicznych wskazują, że desloratadyna podawana zarówno w postaci tabletek, jak i syropu jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilu bezpieczeństwa, a więc optymalnej efektywności klinicznej, także w stopniu porównywalnym do innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki. Dodatkowo, wyniki przedstawione w opracowaniach [31], [32], dotyczące zastosowania desloratadyny w postaci syropu doustnego, a także

innych leków przeciwhistaminowych stosowanych u pacjentów pediatrycznych potwierdzają skuteczność oraz dobrą tolerancję analizowanego preparatu oraz są zbliżone z wynikami i wnioskami z bieżącej analizy klinicznej.

Badania dodatkowe

Wyniki badań farmakokinetycznych [34], [35] wskazują, że desloratadyna w postaci roztworu doustnego/syropu stanowi odpowiednią, bezpieczną opcję terapeutyczną w łagodzeniu objawów związanych ze schorzeniami alergicznymi u dzieci już od 6. miesiąca życia. W badaniach tych wykazano, że desloratadyna stosowana zarówno w postaci syropu w zakresie dawek 1,0-2,5 mg/dobę, jak i w postaci tabletek zawierających standardową dawkę 5 mg wykazuje zbliżone efekty farmakokinetyczne, w związku z czym dane dotyczące skuteczności klinicznej desloratadyny u dorosłych i przedstawione w Analizie klinicznej dotyczącej zastosowania produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna) w postaci tabletek opracowanej na zlecenie Wnioskodawcy przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95] mogą być ekstrapolowane na populację dzieci stosujących desloratadynę w postaci roztworu doustnego/ syropu. Zasadność ekstrapolacji wyników z zakresu skuteczności klinicznej uzyskanej w ramach badań RCT u dorosłych pacjentów przyjmujących desloratadynę w formie tabletek została również podkreślona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® [18].

Wnioski z analizy klinicznej

W oparciu o wyniki badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych przedstawionych w niniejszej analizie klinicznej należy wnioskować, że **desloratadyna w postaci roztworu doustnego/syropu podawana w zakresie dawek 1,0-2,5 mg/dobę jest dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych**. Co istotne, w uwzględnionych randomizowanych badaniach klinicznych **profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) był zbliżony do placebo, co dodatkowo zwiększa współczynnik korzyści do ryzyka w przypadku stosowania analizowanego preparatu w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Ponadto, dane z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wskazują na dobrą skuteczność desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym) oraz przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną u pacjentów pediatrycznym w wieku od 6. miesiąca życia do 12 lat.**

Należy podkreślić, że dane odnośnie skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/syropu w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywki są aktualnie ograniczone tylko do badań o niższej wiarygodności ze względu na brak wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej analizowanej formy preparatu. Niemniej jednak, jak zaznaczono w badaniach [34], [35] najnowsze dane wskazują, że patofizjologia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki jest bardzo podobna u osób dorosłych oraz u dzieci, z czego wynika zbliżona odpowiedź na leczenie preparatami przeciwhistaminowymi, w tym desloratadyną w różnych grupach wiekowych pacjentów. W ww. badaniach obserwowano porównywalne efekty farmakokinetyczne desloratadyny podawanej u dzieci w postaci roztworu doustnego/ syropu w zakresie dawek 1,0-2,5 mg/dobę oraz desloratadyny podawanej w postaci tabletek w standardowej dawce 5 mg i zarejestrowanej u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia. W związku z powyższym **można wnioskować, że skuteczność kliniczna desloratadyny udokumentowana w szeregu wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką będzie równie wysoka w populacji pacjentów pediatrycznych**. Należy podkreślić, że efektywność kliniczna desloratadyny podawanej w formie tabletek została potwierdzona w ramach Analizy klinicznej opracowanej na zlecenie Wnioskodawcy przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95].

Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę (roztwór doustny/ syrop) z wybranymi komparatorami: loratadyną, cetyryzyną oraz lewocetyryzyną (podawanych w płynnych postaciach), a także brak wystarczająco homogenicznych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, utrudniają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej pomiędzy stosowanymi terapiami, w szczególności pomiędzy desloratadyną a loratadyną i cetyryzyną. Z

Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań.



kolei, ograniczone **wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazały na porównywalny zbliżony profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) stosowanych w dawkach zarejestrowanych w populacji pacjentów w wieku od 1-2 do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.** Ponadto, w oparciu o wyniki przedstawione w Analizie klinicznej dotyczącej zastosowania produktu leczniczego Hitaxa® (tabletki) u pacjentów dorosłych [95] (uwzględniając wszystkie ograniczenia porównań pośrednich, jak i porównań bezpośrednich przeprowadzonych w ramach ww. opracowania) można wnioskować, że desloratadyna stosowana również u pacjentów pediatrycznych wykazuje porównywalną do lewocetyryzyny skuteczność kliniczną oraz zbliżone efekty kliniczne względem loratadyny oraz cetyryzyny.

Wartym podkreślenia jest również fakt, że zasadność finansowania desloratadyny (roztwór doustny) była już oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. **Zgodnie z pozytywną opinią Rady Konsultacyjnej przy AOTM, rekomendowane jest finansowanie ze środków publicznych desloratadyny w postaci roztworu doustnego w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych [94].**

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w porównaniu do wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (podawanych w postaci płynnej).

2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 [64], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [65] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,

- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [64], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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*[®],
- *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.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych

przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 14.04.2013 – 15.04.2013 (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej technologii wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych 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 Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisów internetowych, w szczególności Towarzystw Alergologicznych takich jak: <http://www.pta.med.pl/> (Polskie Towarzystwo Alergologiczne), <http://www.eaaci.org/> (ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) oraz <http://www.aaaai.org/home.aspx> (ang. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej - rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 14.04.2013 – 15.04.2013 (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania analizowanego produktu leczniczego [18]),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna; roztwór doustny),
- (C) komparatory (ang. *comparison*) – loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna (refundowane technologie opcjonalne) podawane w formie płynnej (roztworu doustnego/ syropu),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne (skuteczność kliniczna mierzona: zmianą nasilenia poszczególnych objawów nosowych i/lub objawów pozanosowych, zmianą ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu lub podniebienia (w przypadku alergicznego

- zapalenia błony śluzowej nosa), zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: nasilenie świądu, liczbę bąbli, wielkość bąbli, wielkość największego bąbla (w przypadku pokrzywki), a także ogólną oceną skuteczności zastosowanego leczenia czy zmiany jakości życia; w ramach oceny profilu bezpieczeństwa terapii analizowano ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem, ciężkich, poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, a także oceniano ogólną tolerancję zastosowanego leczenia oraz zmiany parametrów laboratoryjnych i zmiany w elektrokardiogramie,
- (S) rodzaj badań klinicznych (*ang. study*) - 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 z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub z pokrzywką,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny) względem wybranych komparatorów: loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny (podawanych w płynnej postaci) w analizowanych wskazaniach,
- w przypadku braku badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny) 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 [66],
- 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 randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań wykonano szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wykluczenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia

badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Dodatkowo, jeśli przeprowadzenie porównania bezpośredniego i pośredniego technologii wnioskowanej oraz refundowanych technologii opcjonalnych w analizowanych wskazaniach nie będzie możliwe założono, że zostanie przeprowadzone porównanie odrębnych badań klinicznych dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w analizowanych wskazaniach; podejście zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66].

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

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, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

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

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTM [64].

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), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie, w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności interwencji podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez trzech analityków (A.M., R.S., N.W.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując informacje z badań, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi czy badanie nie gorszy).

2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo, dla każdego z badań podano następujące informacje: liczba ośrodków biorących udział w badaniu, lista sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych, włączonych do opracowania, przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

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*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) 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*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [67].

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-analazy 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 ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowalnych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

2.9.2. Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy.

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*. Wyniki meta-analizy w analizie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (ang. *forest plot*).

W przypadku braku typowych danych, umożliwiających przeprowadzenie meta-analizy dla punktów końcowych ciągłych (średnia, odchylenie standardowe), z danych zagregowanych (wartości SE, 95% CI) wyznaczano brakujące wartości. W odniesieniu do zmiennych ciągłych przeprowadzono łączną

kumulację wartości danego parametru po zakończeniu badania oraz zmiany tego parametru w stosunku do wartości wyjściowych zgodnie z zasadami przyjętymi przez *Cochrane Collaboration* [65].

2.9.3. Porównanie pośrednie

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*), posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [69], [70], [71]-[74].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności porównania pośredniego [69], [70], większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy o tym, że wyniki takiego porównania w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej interwencji medycznych [71]-[74]. Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych, dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C, odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Należy pamiętać, że wynik ten może być traktowany jako istotny, jeśli zachowane zostaną podobne kryteria włączania pacjentów do badania, podobne okresy obserwacji, jak również podobny schemat podawania leków.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu *Buchera*. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

, gdzie:

- to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,
- to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),
- to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),
- to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji oraz .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności (z powyższego wzoru).

2.9.4. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – desloratadyna (roztwór doustny) z wybranymi komparatorami (refundowane technologie opcjonalne) – loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna (podawane w postaciach płynnych) w analizowanych wskazaniach, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz refundowanych technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66]).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowe omówienie analizowanych problemów decyzyjnych (alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz pokrzywki), pod względem informacji m.in. z zakresu: patomechanizmu, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatorów oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnych sposobów postępowania (komparatorów) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [68].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów PICO.

(P) Populacja pacjentów (ang. *population*): chorzy z alergicznym (okresowym lub przewlekłym) zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania analizowanego produktu leczniczego [18]).

(I) Interwencja wnioskowana (ang. *intervention*): stosowanie produktu leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna; roztwór doustny); informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna, roztwór doustny) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania oraz w rozdziale z dodatkową oceną profilu bezpieczeństwa (opis działań niepożądanych).

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – refundowane technologie opcjonalne: loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna (w postaciach płynnych). Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (desloratadyna; roztwór doustny), a wybranym komparatorem przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora w analizowanym wskazaniu. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66].

(O) Punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (*skuteczność kliniczna*):
 - zmiany nasilenia objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*; TNSS) i/lub pozanosowych (ang. *Total Nonnasal Symptom Score*; TNNSS),

- zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu lub podniebienia (ang. *Total Symptom Score; TSS*),
- *w pokrzywce (skuteczność kliniczna):*
 - zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: nasilenie świądu, liczbę bąbli, wielkość bąbli, wielkość największego bąbla (ang. *Total Symptom Score; TSS*),
- *w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i/lub pokrzywce (skuteczność kliniczna):*
 - ocena ogólnej skuteczności zastosowanej terapii,
 - jakość życia,
- *w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i/lub pokrzywce (profil bezpieczeństwa), ryzyko wystąpienia:*
 - jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia (ogółem, ciężkich, poważnych),
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem, ciężkich, poważnych),
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zmian parametrów laboratoryjnych i zmian w elektrokardiogramie,
 - ogólna ocena tolerancji zastosowanego leczenia.

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

4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny (roztwór doustny) w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (A.M., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny) w bezpośrednim porównaniu do loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny (podawanych w postaciach płynnych) stosowanych we wskazaniach: łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (okresowym [sezonowym] lub przewlekłym [całorocznym]) oraz pokrzywką.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich pomiędzy desloratadyną (roztwór doustny) i jej komparatorami (loratadyna, cetyryzyna oraz lewocetyryzyna w płynnych postaciach) w analizowanych wskazaniach podjęto próbę identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

W wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego zidentyfikowano:

- 2 identycznie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne opisane w 1 publikacji [1], w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 2 do 5 roku życia (1. badanie) oraz pacjentów w wieku od 6 do 11 roku życia (2. badanie) z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej,

- 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 6 miesiąca życia do 2 lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych [2].

Zidentyfikowano także:

- 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa loratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 3 do 12 lat z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [3],
- 2 randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny w bezpośredni porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (cetyryzyna w postaci syropu) [4] lub w wieku od 2 do 6 lat (cetyryzyna w postaci roztworu doustnego) [5] z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- 2 identycznie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne przedstawione w publikacji [6], w których oceniano profil bezpieczeństwa lewocetyryzyny (roztwór doustny) w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 6 do 11 miesiąca życia (1. badanie) oraz pacjentów w wieku od 1 do 5 roku życia (2. badanie) z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Ponadto, w ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 5 badań nieopublikowanych dotyczących zastosowania desloratadyny (syrop) u pacjentów pediatrycznych [13], [14], [15], [16], [17],
- 5 badań klinicznych o niższej wiarygodności przeprowadzonych bez grupy kontrolnej, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w populacji pacjentów z rozpoznaniem:
 - okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [7],
 - przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [8],
 - okresowego (sezonowego) lub przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [9],
 - alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [10], [11],
- publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [18], [19] (informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa®), [20] (informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Aerius®), [21] (streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Aerius®), [22] (informacje odnalezione na stronie internetowej *Health Canada*), [23] (raport przypadków), [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30] (wyniki i wnioski z opracowań (badań) wtórnych dotyczących

kwestii bezpieczeństwa stosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów pediatrycznych),

- 1 opracowanie (badanie) wtórne dotyczące zastosowania leków przeciwhistaminowych u pacjentów pediatrycznych [31] oraz 2 opracowania będące raportami *European Medicines Agency* (EMA) dotyczące zastosowania desloratadyny w postaci roztworu doustnego/ syropu w populacji pediatrycznej [32] oraz dotyczące właściwości farmakodynamicznych oraz efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej zarówno w postaci tabletek, jak i syropu doustnego [33],
- 2 dodatkowe badania dotyczące oceny właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych desloratadyny podawanej w grupie zdrowych dzieci [34], [35].

W Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie ze schematami PRISMA).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych o niniejszego opracowania.

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (dotyczących desloratadyny (roztwór doustny) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

Rodzaj badania	Porównanie (postacie płynne)	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Zastosowane badania [nr ref.]
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne lub Nierandomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	Desloratadyna vs loratadyna	bezpośrednie	-	brak badań klinicznych
	Desloratadyna vs cetyryzyna			
	Desloratadyna vs lewocetyryzyna			
Badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego				
Randomizowane badania kliniczne - badania pierwotne	Desloratadyna vs placebo	pośrednie	placebo	[1] (AR, CIU), [2]
	Loratadyna vs placebo	pośrednie	placebo	[3] (PAR)
	Cetyryzyna vs placebo	pośrednie	placebo	[4], [5] (SAR)
	Lewocetyryzyna vs placebo	pośrednie	placebo	[6] (AR, CIU)
Pozostałe publikacje dotyczące interwencji wnioskowanej włączone do analizy klinicznej				
Badania o niższej wiarygodności	Desloratadyna	-	-	[7] (SAR), [8] (PAR), [9] (SAR, PAR), [10], [11] (AR, CIU)
Badania nieopublikowane	Desloratadyna	bezpośrednie/ brak grupy kontrolnej	-	[13] (SAR), [14], [15] (niedefiniowane wskazania), [16] (AD), [17] (CIU)
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	Desloratadyna	-	-	EMA: [18], [19], [20], [21], <i>Health Canada</i> : [22], raport przypadków: [23], opracowania (badania) wtórne: [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30]
Opracowania (badania) wtórne	Desloratadyna	-	-	opracowanie przeglądowe [31] EMA [32], [33]
Inne badania (dodatkowe)	Desloratadyna	-	-	badania farmakokinetyczne: [34], [35]

AR – alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; IAR – okresowe (sezonowe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; PAR - przewlekłe (całoroczne) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna; AD – atopowe zapalenie skóry.

4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS [^]	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Randomizowane badania kliniczne: desloratadyna vs placebo							
Bloom et al., 2004 [1]	IIA	brak danych 2004#	3	Ośrodek kliniczny w USA	Schering-Plough Research Institute	<i>non-inferiority</i> \$	tak
Prenner et al., 2006 [2]	IIA	brak danych 2006#	4	29 ośrodków w USA, Ameryce Łacińskiej oraz Południowej Afryce	Schering-Plough	<i>non-inferiority</i> \$	tak
Badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej); desloratadyna							
Rossi et al., 2005 [7]	IVC	sezon pylenia w 2003 roku	-	Ośrodek kliniczny w USA	Associazione Ricerca Malattie Immunologiche e Allergiche, Ricerca Corrente 2003, Ministero della Salute oraz Essex Italia S.p.A.	-	nie (abstrakt)
NCT00704769 [8]	IVC	V 2005 – XII 2007	-	8 ośrodków klinicznych w Indonezji	Schering-Plough	-	nie (dane z rejestru badań klinicznych)
Tassinari et al., 2009 [9]	IVC	X 2004 – XI 2005	-	100 ośrodków klinicznych w 5 państwach Ameryki Łacińskiej i Południowej	Schering-Plough	-	tak
NCT00723736 [10]	IVC	XII 2007 – VI 2008	-	Ośrodki kliniczne na Węgrzech	Schering-Plough	-	nie (dane z rejestru badań klinicznych)
NCT00761527 [11]	IVC	III 2008 – V 2010	-	300 ośrodków klinicznych na Filipinach	Schering-Plough	-	nie (dane z rejestru badań klinicznych)
Badania innego rodzaju (dodatkowe)							
Gupta et al., 2007 [34]	IIC	brak danych 2007#	-	Ośrodek kliniczny w USA	Schering-Plough Research Institute	-	tak

4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej

Gupta et al., 2007 [35]	IIA	brak danych 2007#	-	Ośrodek kliniczny w USA	Schering-Plough Research Institute	-	tak
--------------------------------	-----	-------------------	---	-------------------------	------------------------------------	---	-----

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. na - niemożliwe do szacowania. ^ocena w skali Jadad dotyczy badań RCT, ocena w skali NOS dotyczy badań obserwacyjnych z grupą kontrolną/kohortą (wszystkie badania o niższej wiarygodności uwzględnione w niniejszej analizie były przeprowadzone bez grupy kontrolnej). #Rok opublikowania badania. \$W badaniach [1], [2] oceniano jedynie profil bezpieczeństwa interwencji (desloratadyny - syrop) względem placebo.

Tabela 3. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących wybranych refundowanych technologii opcjonalnych tj. loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego).

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS^	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Randomizowane badania kliniczne: loratadyna vs placebo							
Yang et al., 2001 [3]	IIA	brak danych 2001#	3	Ośrodek kliniczny w Tajwanie	Schering-Plough	<i>superiority</i>	tak
Randomizowane badania kliniczne: cetyryzyna vs placebo							
Pearlman et al., 1997 [4]	IIA	brak danych 1997#	4	12 ośrodków klinicznych w USA	Pfizer Inc.	<i>superiority</i>	tak
Allegra et al., 1993 [5]	IIA	brak danych 1993#	na	brak danych	brak danych	<i>superiority</i>	tak (brak dostępu do pełnego tekstu)
Randomizowane badania kliniczne: lewocetyryzyna vs placebo							
Hampel et al., 2010 [6]	IIA	IV-IX 2008 III-VII 2008	3	25 (1. badanie) oraz 29 (2. badanie) ośrodków klinicznych w USA	Sanofi-Aventis U.S., LLC, UCB, Inc	<i>non-inferiority</i> \$	tak
Badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej); cetyryzyna							
Gillman et al., 2002 [12]	IVC	jesień 1997 – wiosna 1998	-	124 ośrodki kliniczne w USA	Pfizer Inc.	-	tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. ** poza cetyryzyną w badaniu analizowano także lewocetyryzynę. na - niemożliwe do szacowania. ^ocena w skali Jadad dotyczy badań RCT, ocena w skali NOS dotyczy badań obserwacyjnych z grupą kontrolną/kohortą (wszystkie badania o niższej wiarygodności uwzględnione w niniejszej analizie były przeprowadzone bez grupy kontrolnej). #Rok opublikowania badania. \$W badaniach opisanych w referencji [6] oceniano jedynie profil bezpieczeństwa interwencji (lewocetyryzyny – roztwór doustny) względem placebo.

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji oraz kryteriami włączenia i wykluczenia chorych z badania znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozd. 18.4.).

5. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa®; roztwór doustny) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką względem wybranych komparatorów (loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny)

5.1. Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do loratadyny [porównanie bezpośrednie/ pośrednie]

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne zastosowania desloratadyny (roztwór doustny) w bezpośrednim porównaniu do loratadyny (w postaci płynnej) w celu łagodzenia objawów związanych z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub objawów związanych z pokrzywką.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego efektów klinicznych desloratadyny z loratadyną z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

W ramach ponownie przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 2 publikacjach, w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo [1], [2], a także jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa loratadyny (syrop) względem placebo [3]. Warto zaznaczyć, że na podstawie informacji z ChPL Hitaxa®, **stosowanie desloratadyny w postaci roztworu doustnego można uznać za równoważne z podaniem jej w postaci syropu, ponieważ zawiera on takie samo stężenie tej substancji czynnej jak roztwór doustny** [18].

We wszystkich ww. badaniach klinicznych uwzględniono pacjentów pediatrycznych. Rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz loratadyny (syrop) z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Analizując metody przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz loratadyny (syrop) stwierdzono różnice między ww. badaniami klinicznymi w zakresie analizowanych populacji pacjentów:

- do dwóch badań klinicznych przedstawionych w publikacji [1] włączono pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w wieku od

2 do 5 lat lub w wieku od 6 do 11 lat; w publikacji nie przedstawiono oddzielnych wyników dla pacjentów poddanych leczeniu desloratadyną (syrop) ze względu na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub ze względu na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną,

- do badania klinicznego [2] włączono pacjentów w wieku od 6 miesiąca życia do 2 lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych; w publikacji nie określono konkretnej jednostki chorobowej, jednak jednym z kryteriów włączenia do badania było wystąpienie co najmniej jednego z objawów takich jak: świąd nosa, wyciek wydzieliny z nosa, kichanie, zaczerwienieni lub łzawienie oczu lub świąd skóry,
- do badania klinicznego [3] włączono pacjentów w wieku od 3 do 12 lat z rozpoznaniem przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wywołanego alergią na roztocza kurzu domowego.

Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań [1], [2] oraz [3] w zakresie m.in. rozpoznania klinicznego, a także wieku pacjentów pediatrycznych włączonych do ww. badań klinicznych niemożliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) z loratadyną (syrop) za pomocą wspólnego komparatora (placebo). W związku z powyższym zdecydowano, że w ramach niniejszej analizy klinicznej zostanie przeprowadzenie porównanie, rozumiane jako zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii oraz uwzględnionego komparatora – refundowanej technologii opcjonalnej. Postępowanie to jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66].

5.2. Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do cetyryzyny [porównanie bezpośrednie/ pośrednie]

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności (z grupą kontrolną), w których oceniano efekty kliniczne desloratadyny (roztwór doustny) w bezpośrednim porównaniu do cetyryzyny (w postaci płynnej) stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego efektów klinicznych desloratadyny z cetyryzyną z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

W ramach ponownego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne, potencjalnie przydatne do porównania pośredniego: 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 2 publikacjach, w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo [1], [2], a także 2 randomizowane badania kliniczne, w którym porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny (roztwór doustny/syrop) względem placebo [4], [5]. W przypadku badań dotyczących desloratadyny należy mieć na uwadze, że podawano ją w formie syropu a nie roztworu doustnego. Jednakże jak podkreślono w ChPL Hitaxa®, **stosowanie desloratadyny w postaci roztworu doustnego można uznać za równoważne z podaniem jej w postaci syropu, ponieważ zawiera on takie samo stężenie tej substancji czynnej jak roztwór doustny** [18].

We wszystkich ww. badaniach klinicznych uwzględniono pacjentów pediatrycznych. Rozpatrywano zatem możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz cetyryzyny (syrop/roztwór doustny) z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Rozpatrując homogeniczność randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz cetyryzyny (syrop/roztwór doustny) stwierdzono różnice między ww. badaniami głównie w zakresie analizowanych populacji:

- do dwóch badań klinicznych przedstawionych w publikacji [1] włączono pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w wieku od 2 do 5 lat lub w wieku od 6 do 11 lat; w publikacji nie przedstawiono oddzielnych wyników dla

pacjentów poddanych leczeniu desloratadyną ze względu na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub ze względu na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną,

- do badania klinicznego [2] włączono pacjentów w wieku od 6. miesiąca życia do 2 lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych; w publikacji nie określono konkretnej jednostki chorobowej, jednak jednym z kryteriów włączenia do badania było wystąpienie co najmniej jednego z objawów takich jak: świąd nosa, wyciek wydzieliny z nosa, kichanie, zaczerwienienie lub łzawienie oczu lub świąd skóry,
- do randomizowanego badania klinicznego [4] włączono pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, natomiast do badania [5] – w wieku od 2 do 5 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa; dodatkowo wyniki badania [5] oparto na danych z abstraktu ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.

Szczegółowa ocena heterogeniczności badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) względem cetyryzyny (syrop/roztwór doustny) w populacji pacjentów pediatrycznych wskazała na brak możliwości wykonania takiego porównania ze względu na zidentyfikowane różnice dotyczące w szczególności charakterystyki wyjściowej pacjentów pediatrycznych włączonych do ww. badań klinicznych. W związku z powyższym zdecydowano, że w ramach niniejszej analizy klinicznej zostanie przeprowadzenie porównanie, rozumiane jako zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii oraz uwzględnionego komparatora – refundowanej technologii opcjonalnej. Postępowanie to jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66].

5.3. Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do lewocetyryzyny [porównanie bezpośrednie/ pośrednie]

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności z grupą, w których oceniano efekty kliniczne desloratadyny (roztwór doustny) w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny (w postaci płynnej) stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego efektów klinicznych desloratadyny z lewocetyryzyną z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

W ramach ponownego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne, potencjalnie przydatne do porównania pośredniego: 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 2 publikacjach, w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo [1], [2], a także 2 randomizowane badania kliniczne przedstawione w 1 publikacji [6], w których porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa lewocetyryzyny (roztwór doustny) względem placebo w populacji pacjentów pediatrycznych. Warto zaznaczyć, że na podstawie informacji z ChPL Hitaxa®, **stosowanie desloratadyny w postaci roztworu doustnego można uznać za równoważne z podaniem jej w postaci syropu, ponieważ zawiera on takie samo stężenie tej substancji czynnej jak roztwór doustny** [18].

W badaniach klinicznych przedstawionych w publikacjach [1] oraz [6] uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Do dwóch badań klinicznych przedstawionych w publikacji [1] włączono pacjentów w wieku od 2 do 5 lat lub w wieku od 6 do 11 lat. Z kolei, do badań klinicznych przedstawionych w publikacji [6] włączono pacjentów w wieku od 6. do 11. miesiąca życia lub w wieku od 1 do 5 lat. Wstępnie z porównania pośredniego wykluczono badanie kliniczne [2], ponieważ uwzględniało ono populację dzieci ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych, ale bez określonego rozpoznania chorobowego (czyli odmienne populacje).

Po analizie heterogeniczności metod przeprowadzenia badań klinicznych opisanych w publikacjach [1], [6] oraz charakterystyki pacjentów poddanych leczeniu w ramach ww. badań zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz

5.3. Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do lewocetyryzyny [porównanie bezpośrednie/ pośrednie]



lewocetyryzyny (roztwór doustny) za pomocą wspólnego komparatora (placebo) w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 1-2 roku życia do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w oparciu o wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych przedstawionych w publikacjach [1] oraz [6].

5.3.1. Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do lewocetyryzyny [porównanie pośrednie]

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów pediatrycznych (przedział wiekowy: 1-2 – 5 lat) z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną (syrop) i lewocetyryzyną (roztwór doustny) przez placebo ([1] vs [6]) możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 14 dni oraz wspólnych punktów końcowych takich jak ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych (ogółem), gorączki, infekcji wirusowych, zapalenia ucha środkowego lub wystąpienie wysypki.

Wyniki dotyczące ww. punktów końcowych w obu badaniach przedstawiono dla populacji ITT (brak szczegółowej definicji w publikacjach referencyjnych). Dobowe dawki desloratadyny oraz lewocetyryzyny zastosowane u pacjentów w wieku od 1. lub 2. do 5. roku życia w badaniach [1], [6] są zgodne z dawkami zarejestrowanymi i skazanymi do stosowania u dzieci w tym przedziale wiekowym (na podstawie ChPL Hitaxa® [18] oraz ChPL Xyzal® [63]). W publikacjach [1], [6] nie przedstawiono informacji o zastosowanym systemie klasyfikacji raportowanych działań niepożądanych. Niemniej jednak w publikacji [1] zaznaczono, że nasilenie działań niepożądanych stopniowano według skali: łagodne (obecne, ale dobrze tolerowane), umiarkowane (zakłócające normalną aktywność, mogące stanowić podstawę interwencji lekarskiej) lub silne (upośledzające normalną aktywność, istotnie pogarszające stan pacjenta, wymagające interwencji lekarskiej). W publikacji [6] oceniano częstość występowania działań niepożądanych w trakcie trwania badania (ang. *treatment-emergent adverse events*), a stopień nasilenia obserwowanych działań niepożądanych określano, analogicznie jak w badaniach [1] tj. jako łagodny, umiarkowany lub silny.

Tabela 4. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie działań niepożądanych w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; pacjenci pediatryczni w wieku od 1. lub 2. roku życia do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [1] vs [6].

Parametr	Desloratadyna 1,25 mg/dobę # (N=55)	Wspólny komparator		Lewocetyryzyna## 1,25/2x dobę (N=114)
		Placebo (N=56)	Placebo (N=59)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	7 (12,7%)	6 (10,7%)	21 (35,6%)	40 (35,1%)
	RR=1,20 (95% CI: 0,40; 3,65); p>0,05			
Gorączka, n (%)	3 (5,5%)	3 (5,4%)	1 (1,7%)	5 (4,4%)
	RR=0,39 (95% CI: 0,03; 5,48); p>0,05			
Infekcje wirusowe, n (%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	2 (3,4%) [^]	1 (0,9%) [^]
	RR=3,93 (95% CI: 0,10; 149,03); p>0,05			
Zapalenie ucha środkowego, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	3 (2,6%)
	Peto OR=0,03 (95% CI: 0,00; 2,94); p>0,05			
Wysypka, n (%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)
	Peto OR=141,23 (95% CI: 0,47; 42 104,53); p>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. [^] wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych. #w postaci syropu. ##w postaci roztworu doustnego.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem desloratadyny (syrop) w dawce 1,25 mg/dobę, a stosowaniem lewocetyryzyny (roztwór doustny) w dawce 2,5 mg/dobę u pacjentów pediatrycznych w wieku od 1-2 roku życia do 5 lat w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej działań niepożądanych (tj.: jakiegokolwiek działań niepożądanych, gorączki, infekcji wirusowych, zapalenia ucha środkowego lub wysypki w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 14 dni (p>0,05).

6. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa[®]; roztwór doustny) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką

Ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności (z grupą kontrolną), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny (w postaci roztworu doustnego/ syropu) w bezpośrednim porównaniu z wybranymi refundowanymi technologiami opcjonalnymi (loratadyną, cetyryzyną lub lewocetyryzyną podawanych w postaciach płynnych), jak również brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego desloratadyny względem loratadyny oraz cetyryzyny (ze względu na zidentyfikowaną heterogeniczność badań klinicznych) oraz ograniczone porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) z lewocetyryzyną (roztwór doustny) zdecydowano się na przedstawienie wyników zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny (syrop) w populacji pediatrycznej z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i pokrzywki. Odnaleziono 3 badania kliniczne opisane w 2 publikacjach [1], [2] przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w których oceniano jedynie profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu do placebo.

Zidentyfikowane w badaniach [1], [2] różnice dotyczące m.in. charakterystyki wyjściowej pacjentów do nich włączonych (pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną włączeni do badań opisanych w referencji [1] oraz pacjenci ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych, ale bez określonego rozpoznania klinicznego włączeni do badania [2]), a także różny wiek uwzględnionych pacjentów (dzieci w wieku od 2. roku życia do 11 lat w badaniach opisanych w publikacji [1] oraz dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do ≤ 2 lat w badaniu [2]), stanowiły w ocenie Autorów niniejszej analizy przeciwwskazanie do przeprowadzenia meta-analizy wyników ww. badań w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny względem placebo, stąd też odstąpiono od jej wykonania.

Warto ponadto zaznaczyć, że nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych lub nierandomizowanych z grupą kontrolną, w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu doustnego w analizowanych wskazaniach. Warto mieć na uwadze, że w ChPL Hitaxa[®] podkreślono, iż skuteczność kliniczna desloratadyny w postaci roztworu doustnego nie była badana w oddzielnych badaniach klinicznych u dzieci (nie prowadzono takich badań z grupą kontrolną w tej subpopulacji). Ponadto, na podstawie informacji z ChPL Hitaxa[®], **stosowanie desloratadyny w postaci roztworu doustnego można uznać za równoważne z podaniem jej w postaci syropu, ponieważ zawiera on takie samo stężenie tej substancji czynnej jak roztwór doustny** [18].

Ponadto, warto również zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania niemożliwa do przeprowadzenia okazała się analiza efektów klinicznych desloratadyny w zakresie łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (jako odrębnego wskazania) ze względu na brak identyfikacji jakichkolwiek badań, w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny w postaci roztworu doustnego/ syropu stosowanej w tym wskazaniu.

6.1. Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do placebo [porównanie bezpośrednie]

Bloom et al., 2004 [1]

W publikacji [1] przedstawiono wyniki dwóch jednośrodkowych, identycznie zaprojektowanych badań klinicznych przeprowadzonych z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem próby, prowadzonych w grupach równoległych. Do obu badań klinicznych włączono pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Do jednego z badań włączono pacjentów w przedziale wiekowym od 2 do 5 lat, natomiast do drugiego badania włączono pacjentów w wieku od 6 do 11 lat. Pacjentów przydzielono w sposób losowy do dwóch grup, w których otrzymywali oni desloratadynę w postaci syropu (0,5 mg/ml) lub placebo raz na dobę. Pacjenci w wieku od 2 do 5 lat otrzymywali desloratadynę w dawce 1,25 mg (2,5 ml)/dobę lub placebo, natomiast pacjenci w wieku od 6 do 11 lat otrzymywali desloratadynę w dawce 2,5 mg (5 ml)/dobę lub placebo. Okres leczenia oraz obserwacji wynosił 14 dni. Zastosowane dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zarejestrowanymi i podanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® (roztwór doustny) [18]. Wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa stosowania desloratadyny (syrop) przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w publikacji referencyjnej [1] nie została ona szczegółowo zdefiniowana. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano według skali: łagodne (obecne, ale dobrze tolerowane), umiarkowane (zakłócające normalną aktywność, mogące stanowić podstawę interwencji lekarskiej) lub silne (upośledzające normalną aktywność, istotnie pogarszające stan pacjenta, wymagające interwencji lekarskiej). Ciężkie działanie niepożądane definiowano jako działanie niepożądane będące przyczyną: zgonu, stanu zagrożenia życia, trwałego lub klinicznie istotnego kalectwa/ utraty sprawności, hospitalizacji, przedłużenia aktualnej hospitalizacji, lub będące wynikiem wrodzonych defektów. Związek obserwowanych działań niepożądanych z zastosowanym leczeniem był określany przez lekarzy jako: nieprawdopodobny, możliwy lub prawdopodobny.

W subpopulacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 2. do 5. roku życia, częstość występowania działań niepożądanych wynosiła 12,7% oraz 10,7%, odpowiednio w grupie otrzymującej desloratadynę (syrop) oraz w grupie przyjmującej placebo. Nie raportowano żadnego przypadku

wystąpienia: ciężkiego działania niepożądanego, działania niepożądanego o dużym nasileniu lub zgonu. Ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie raportowano żadnego przypadku: zapalenia (nieżytu) żołądka i jelit, wymiotów. Jedno zdarzenie tj. infekcja ucha u pacjenta stosującego placebo charakteryzowała się umiarkowanym nasileniem, natomiast wszystkie pozostałe, raportowane działania niepożądane były łagodnie nasilone. W grupie badanej, w której podawano desloratadynę (syrop) dwa zdarzenia tj. wysypka o nieznacznym nasileniu u pacjenta z egzemą w wywiadzie oraz ból głowy u drugiego pacjenta zostały określone jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Obserwowana wysypka skórna była przyczyną przerwania terapii desloratadynę (syrop) na okres 4. dni, niemniej jednak pacjent ukończył cały okres badania.

Tabela 5. Liczba i odsetek pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane [1].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana Desloratadyna# (N=55)	Grupa kontrolna placebo (N=56)	RR/Peto OR*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*	NNT/NNH [95% CI]
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	7 (12,7%)	6 (10,7%)	RR=1,19 (95% CI: 0,44; 3,19)	>0,05	-
Gorączka, n (%)	3 (5,5%)	3 (5,4%)	RR=1,02 (95% CI: 0,24; 4,26)	>0,05	-
Bóle głowy, n (%)	1 (1,8%)	3 (5,4%)	RR=0,34 (95% CI: 0,05; 2,29)	>0,05	-
Infekcje wirusowe, n (%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	RR=1,02 (95% CI: 0,11; 9,61)	>0,05	-
Zapalenie ucha środkowego, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	Peto OR=0,138 (95% CI: 0,003; 6,944)	>0,05	-
Ospa wietrzna, n (%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	Peto OR =7,67 (95% CI: 0,47; 124,13)	>0,05	-
Wysypka, n (%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,52 (95% CI: 0,15; 379,28)	>0,05	-
Infekcje dróg moczowych, n (%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	Peto OR =7,67 (95% CI: 0,47; 124,13)	>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. #w postaci syropu w dawce 1,25 mg/dobę (2,5 ml).

Pomiędzy stosowaniem desloratadyny (syrop), a podawaniem placebo u pacjentów pediatrycznych w wieku od 2. do 5. roku życia nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej działań niepożądanych (tj.: jakiegokolwiek działań niepożądanych, gorączki, bólów głowy, infekcji wirusowych, zapalenia ucha wewnętrznego, ospy wietrznej, wysypki skórnej oraz infekcji dróg moczowych, $p>0,05$).

W subpopulacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. do 11. roku życia częstość występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych wynosiło 1,7% oraz 10,0%, odpowiednio w grupie pacjentów stosujących desloratadynę (syrop) oraz grupie, w której podawano placebo. W ocenianej grupie

pacjentów nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, działania niepożądanego o dużym nasileniu lub zgonu. Ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie raportowano żadnego przypadku: gorączki, infekcji wirusowych, zapalenia ucha środkowego, ospy wietrznej, wysypki oraz infekcji dróg moczowych. Wszystkie obserwowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym nasileniem i nie były związane z zastosowanym leczeniem.

Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane [1].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana Desloratadyna# (N=60)	Grupa kontrolna placebo (N=60)	RR/Peto OR*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*	NNT/NNH [95% CI]
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	1 (1,7%)	6 (10,0%)	RR=0,17 (95% CI: 0,03; 1,01)	>0,05	-
Bóle głowy, n (%)	1 (1,7%)	4 (6,7%)	RR=0,25 (95% CI: 0,04; 1,60)	>0,05	-
Zapalenie (nieżyt) żołądka i jelit, n (%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)	Peto OR =0,133 (95% CI: 0,008; 2,152)	>0,05	-
Wymioty, n (%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)	Peto OR =0,133 (95% CI: 0,008; 2,152)	>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. #w postaci syropu w dawce 2,5 mg/dobę (5ml).

Pomiędzy stosowaniem desloratadyny (syrop), a podawaniem placebo w grupie pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. do 11. roku życia nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej działań niepożądanych (tj.: jakiegokolwiek działań niepożądanych, bólów głowy, zapalenia (nieżytu) żołądka i jelit oraz wymiotów, $p>0,05$).

W czasie trwania badania nie raportowano żadnych istotnych klinicznie zmian w zakresie oceny średnich parametrów życiowych oraz laboratoryjnych (porównaj tabela 7 i 8). W obu grupach wykazano odchylenia od normy w zakresie parametrów laboratoryjnych, niemniej jednak nie stwierdzono żadnych trwałych zmian.

Zwiększenie częstości akcji serca po rozpoczęciu badania obserwowano w grupie pacjentów w wieku od 2. do 5. lat, jednak zdarzenie to występowało w równym stopniu w przypadku stosowania desloratadyny (syrop), jak i podczas stosowania placebo.

6.1. Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do placebo [porównanie bezpośrednie]



Tabela 7. Średnie zmiany parametrów EKG w czasie leczenia względem wartości wyjściowych u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat [1].

Oceniany punkt końcowy		Grupa badana Desloratadyna# 1,25 mg (N=55)	Grupa kontrolna placebo (N=56)	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
		Średnia zmiana **		
Częstość rytmu komór serca (bpm)	dzień 8.	4,29	-2,14	0,039
	dzień 15.	-0,71	-8,80	0,010
Odcinek PR (ms)	dzień 8.	-2,80	-0,18	0,182
	dzień 15.	-0,96	-0,05	0,969
Odcinek QRS (ms)	dzień 8.	-1,31	-1,14	0,889
	dzień 15.	-0,07	-0,07	>0,999
Odcinek QT (ms)	dzień 8.	-3,13	2,61	0,156
	dzień 15.	3,56	13,04	0,046
Odcinek QT (ms)#	dzień 8.	1,50	0,40	0,725
	dzień 15.	3,22	4,66	0,686

odcinek QT według Fridericia obliczony jako: odcinek QT(60/częstość rytmu komór). *wartości podane z publikacji referencyjnej. #w postaci syropu. ** w publikacji nie podano wartości SE lub SD w odniesieniu do średniej zmiany parametrów badania EKG.

Tabela 8. Średnie zmiany parametrów EKG w czasie leczenia względem wartości wyjściowych u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat [1].

Oceniany punkt końcowy		Grupa badana Desloratadyna# 2,5 mg (N=60)	Grupa kontrolna placebo (N=60)	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
		Średnia zmiana **		
Częstość rytmu komór serca (bpm)	dzień 8.	-1,63	-3,10	0,401
	dzień 15.	-1,45	-3,65	0,225
Odcinek PR (ms)	dzień 8.	-1,73	0	0,317
	dzień 15.	1,43	-0,60	0,373
Odcinek QRS (ms)	dzień 8.	-0,87	0,40	0,275
	dzień 15.	-1,60	-0,67	0,430
Odcinek QT (ms)	dzień 8.	5,20	6,80	0,635
	dzień 15.	3,27	7,93	0,210
Odcinek QT (ms)#	dzień 8.	3,10	1,92	0,701
	dzień 15.	0,87	1,84	0,771

odcinek QT według Fridericia obliczony jako: odcinek QT(60/częstość rytmu komór). *wartości podane z publikacji referencyjnej. #w postaci syropu. ** w publikacji nie podano wartości SE lub SD w odniesieniu do średniej zmiany parametrów badania EKG.

W czasie wizyty 3. oraz 4., odpowiednio u 4 oraz 2 pacjentów stosujących desloratadynę (syrop) oraz 6 i 5 pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej placebo obserwowano zwiększenie częstości akcji serca o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowych. W subpopulacji pacjentów w wieku 6-11 lat zwiększenie częstości akcji serca wykazano w czasie pojedynczej wizyty 4. u jednego pacjenta

stosującego desloratadynę (syrop). Zmiany częstości akcji serca zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Prenner et al., 2006 [2]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby, w którym oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) stosowanej u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia do 2. lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych. Pacjentów przydzielono w sposób losowy do dwóch równoległych grup, w których otrzymywali desloratadynę w postaci syropu (0,5 mg/ml) lub placebo raz na dobę. Pacjenci w wieku od 6. miesiąca życia do 1. roku życia otrzymywali desloratadynę w dawce 1,0 mg/dobę lub placebo, natomiast pacjenci w wieku od 1 do 2 roku życia otrzymywali desloratadynę w dawce 1,25 mg/dobę lub placebo. Okres leczenia oraz obserwacji wynosił 14 dni. Dawka desloratadyny zastosowana u pacjentów w wieku od 1. do 2. roku życia wynosząca 1,25 mg/dobę była zgodna z dawką zarejestrowaną podaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® (roztwór doustny) [18], natomiast dawka 1,0 mg/dobę stosowana w badaniu u niemowląt w wieku <1. roku życia nie jest dawką zarejestrowaną). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania desloratadyny (syrop) przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w publikacji referencyjnej nie została ona szczegółowo zdefiniowana. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano według skali: łagodne (zauważalne przez pacjenta lub rodzica, ale dobrze tolerowane), umiarkowane (zakłócające normalną aktywność, mogące stanowić podstawę interwencji lekarskiej), silne (upośledzające normalną aktywność, istotnie pogarszające stan pacjenta, wymagające interwencji lekarskiej), a także zagrażające życiu (mogące stanowić bezpośrednią przyczynę zgonu). Związek obserwowanych działań niepożądanych z zastosowanym leczeniem był określany przez lekarzy jako: nieprawdopodobny, możliwy lub prawdopodobny.

Do badania włączono łącznie 155 pacjentów, w tym: 127 pacjentów poniżej 1. roku życia oraz 128 poniżej 2 roku życia, którzy zostali następnie przydzieleni do grupy badanej otrzymującej desloratadynę (syrop) lub grupy kontrolnej, w której podawano placebo. Co najmniej 1 dawkę leku otrzymało 253 pacjentów, a 241 (95%) ukończyło cały, 15-dniowy okres leczenia. Z dalszego leczenia wycofanych zostało 9 (6,9%) pacjentów przyjmujących desloratadynę (syrop) oraz 5 (4,0%) pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, którzy wycofani zostali z dalszego leczenia [2].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana Desloratadyna# (N=131)	Grupa kontrolna placebo (N=124)	RR/Peto OR*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu z jakichkolwiek przyczyn, n (%)	9 (6,9%)	5 (4,0%)	RR=1,70 (95% CI: 0,62; 4,74)	>0,05	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niestosowania się do zaleceń, n (%)	5 (3,8%)	1 (0,8%)	RR=4,73 (95% CI: 0,75; 30,36)	>0,05	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)	RR=0,47 (95% CI: 0,06; 3,57)	>0,05	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu naruszenia protokołu, n (%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,00 (95% CI: 0,14; 353,53)	>0,05	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodów niezwiązanych z leczeniem, n (%)	2 (1,5%)	1 (0,8%)	RR=1,89 (95% CI: 0,25; 14,36)	>0,05	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu utraty z okresu obserwacji, n (%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	Peto OR=0,128 (95% CI: 0,003; 6,46)	>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. #w postaci syropu w dawce 1,0 mg lub 1,25 mg/dobę.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie desloratadyny (syrop) względem placebo związane jest z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich rodzajów rezygnacji z dalszego udziału w badaniu (tj. rezygnacji z udziału w badaniu z jakichkolwiek przyczyn oraz z powodu: niestosowania się do zaleceń lekarskich, wystąpienia działań niepożądanych, naruszenia protokołu, utraty z okresu obserwacji lub powodów niezwiązanych z zastosowanym leczeniem), $p > 0,05$.

Najczęstszą przyczyną rezygnacji z dalszego udziału w badaniu było niestosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *non-compliance*). W grupie badanej, niestosowanie się do zaleceń lekarskich było zdefiniowane jako: rozdrażnienie/brak współpracy ze strony dziecka (1 pacjent), podawanie zbyt małej dawki leku (1 pacjent), utrzymywanie się objawów mimo stosowanego leczenia (1 pacjent) oraz przyjmowanie preparatów niedozwolonych do stosowania w czasie trwania badania (2 pacjentów). Opiekun 1. pacjenta z grupy kontrolnej nie przedstawił dokumentacji weryfikującej schemat podawania przydzielonego preparatu.

Do działań niepożądanych stanowiących przyczynę rezygnacji z dalszego udziału w badaniu należały: zapalenie ucha środkowego (1 pacjent z grupy badanej) oraz wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych (2 pacjentów z grupy kontrolnej). Raportowane działania niepożądane zostały określone

jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem i wystąpiły one u pacjentów w wieku poniżej 9. miesiąca życia.

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie leczenia raportowano u 88 (67,2%) pacjentów stosujących desloratadynę (syrop) oraz 73 (58,9%) pacjentów przyjmujących placebo. Większość obserwowanych działań niepożądanych stanowiły powszechne choroby wieku dziecięcego niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Działania niepożądane uznane jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem i występujące u ponad 2% badanych pacjentów raportowano u 34 (26%) pacjentów otrzymujących desloratadynę (syrop) oraz 27 (21,8%) pacjentów, którym podawano placebo. Należały do nich: rozdrażnienie, biegunka, senność, brak łaknienia, wzrost apetytu, bezsenność oraz gorączka. Wszystkie działania niepożądane raportowane w obu grupach charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

Tabela 10. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane [2].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna# (N=131)	Grupa kontrolna placebo (N=124)	RR/Peto OR*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*	NNT/NNH [95% CI]
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	88 (67,2%)	73 (58,9%)	RR=1,14 (95% CI: 0,95; 1,39)	>0,05	-
Działania niepożądane związane z leczeniem, n (%)	34 (26%)	27 (21,8%)	RR=1,19 (95% CI: 0,77; 1,85)	>0,05	-
Jadłowstręt, n (%)	4 (3,1%)	2 (1,6%)	RR=1,89 (95% CI: 0,41; 8,74)	>0,05	-
Wzrost apetytu, n (%)	3 (2,3%)	3 (2,4%)	RR=0,95 (95% CI: 0,22; 4,04)	>0,05	-
Gorączka, n (%)	4 (3,1%)	1 (0,8%)	RR=3,79 (95% CI: 0,58; 25,02)	>0,05	-
Senność, n (%)	7 (5,3%)	9 (7,3%)	RR=0,74 (95% CI: 0,29; 1,85)	>0,05	-
Biegunka, n (%)	8 (6,1%)	3 (2,4%)	RR=2,52 (95% CI: 0,74; 8,64)	>0,05	-
Bezsenność, n (%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,11 (95% CI: 0,73; 69,06)	>0,05	-
Rozdrażnienie, n (%)	9 (6,9%)	7 (5,6%)	RR=1,22 (95% CI: 0,48; 3,07)	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli, n (%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,00 (95% CI: 0,14; 353,53)	>0,05	-
Kaszel, n (%)	2 (1,5%)	2 (1,6%)	RR=0,95 (95% CI: 0,17; 5,30)	>0,05	-
Krwawienie z nosa, n (%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,00 (95% CI: 0,14; 353,53)	>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. #w postaci syropu w dawce 1,0 mg lub 1,25 mg/dobę.

6.1. Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do placebo [porównanie bezpośrednie]

6.2. Podsumowanie analizy profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do placebo [porównanie bezpośrednie]



Nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem desloratadyny (syrop), a podawaniem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej działań niepożądanych (tj.: jakichkolwiek działań niepożądanych, jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, jadłowstrętu, wzrostu apetytu, gorączki, senności, biegunki, bezsenności, rozdrażnienia, zapalenia oskrzeli, kaszlu oraz krwawienia z nosa, $p > 0,05$).

W badaniu raportowano wystąpienie 1 ciężkiego działania niepożądanego w grupie kontrolnej (placebo). U 11-miesięcznej dziewczynki wystąpiło łagodnie nasilone, wirusowe zapalenie oskrzeli wraz z dusznością, kaszlem, rzęzieniem w klatce piersiowej oraz gorączką, trwające 5 dni. Badacze określili to zdarzenie jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Do innych, klinicznie istotnych zdarzeń w czasie trwania badania i uznanych za niezwiązane z zastosowanym leczeniem należały łagodnie lub umiarkowanie nasilone infekcje u 3 pacjentów (1 z grupy badanej oraz 2 pacjentów z grupy kontrolnej). Jedno działanie niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym raportowano u 21-miesięcznego dziecka otrzymującego desloratadynę (syrop). W oparciu o badanie kardiologiczne przeprowadzone w 8. dniu leczenia stwierdzono niezwiązane z leczeniem, nieznacznie nasilone przeciążenie prawej komory serca, które ustąpiło do 15. dnia badania.

W trakcie leczenia nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów życiowych pacjentów włączonych do obu analizowanych grup. Nie raportowano żadnego przypadku zgonu w trakcie trwania badania oraz w czasie 30 dni od zakończenia leczenia przez ostatniego pacjenta.

W czasie leczenia nie stwierdzono również żadnych istotnych statystycznie ani klinicznie różnic pomiędzy stosowaniem desloratadyny (syrop) lub placebo w odniesieniu do poszczególnych parametrów analizowanych w trakcie badania elektrokardiograficznego (EKG).

6.2. Podsumowanie analizy profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką w porównaniu do placebo [porównanie bezpośrednie]

Desloratadyna stanowi lek przeciwhistaminowy drugiej generacji o udokumentowanej skuteczności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 roku życia z rozpoznaniem okresowego (sezonowego) lub przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki [18], [19], [20],

[33]. Powyższe wnioski zostały również potwierdzone w ramach przeprowadzonej na zlecenie Wnioskodawcy Analizy klinicznej dotyczącej zastosowania desloratadyny w formie tabletek w analizowanych wskazaniach, opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95]. W badaniach klinicznych raportowano, że działania niepożądane występujące w czasie terapii desloratadyną u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia były łagodnie lub umiarkowanie nasilone, a częstość ich występowania była zbliżona do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania placebo [75], [76], [77], [78], [79].

W randomizowanych badaniach klinicznych [1], [2] przeprowadzonych w populacji pacjentów pediatrycznych potwierdzono dobrą tolerancję oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w postaci syropu, który raportowano już w badaniach klinicznych I fazy [34], [35]. W uwzględnionych badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem desloratadyny (syrop) w zakresie dawek od 1,0 mg do 2,5 mg/dobę a przyjmowaniem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym także działań niepożądanych określonych jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Wszystkie obserwowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. W badaniu 1. opisanym w publikacji [1] raportowano tylko 2 przypadki wystąpienia przejściowych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast żadne z działań niepożądanych, jakie wystąpiły w badaniu 2. nie było związane ze stosowaniem desloratadyny (syrop) w dawce 2,5 mg/dobę [1]. Ponadto, w badaniach opisanych w publikacji [1] nie raportowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego ani działania niepożądanego o dużym nasileniu. Z kolei, ciężkie działanie niepożądane, jakie wystąpiło w badaniu [2] u niemowlęcia otrzymującego placebo zostało określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

W badaniach opisanych w publikacji [1] nie raportowano żadnego przypadku rezygnacji pacjentów z dalszego udziału w badaniu z jakichkolwiek przyczyn, natomiast 5% pacjentów w wieku poniżej 2. roku życia nie ukończyło badania [2], z czego żaden pacjent nie został wycofany z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Desloratadyna podawana w postaci syropu u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia do 12. roku życia nie wiązała się z wystąpieniem istotnych klinicznie zmian w zakresie analizowanych parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych, a także co istotne nie wpływała na prawidłową pracę serca, co udokumentowano w badaniach elektrokardiograficznych [1], [2].

Profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) był zbliżony u dzieci we wszystkich wyodrębnionych przedziałach wiekowych. W badaniach [1] różnice między grupami w zakresie wieku oraz rasy

pacjentów (większy odsetek dzieci afro-amerykańskich) nie znalazły odzwierciedlenia w zakresie obserwowanej tolerancji zastosowanego leczenia.

Ze względu na różnice dotyczące rozpoznania klinicznego oraz wieku pacjentów przeprowadzenie meta-analizy wyników raportowanych w badaniach klinicznych [1], [2] w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu do placebo było w opinii Autorów analizy niemożliwe.

Podsumowując, wyniki randomizowanych badań klinicznych [1], [2] wskazują na dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) stosowanej w populacji pediatrycznej. Jednocześnie, pomimo braku wiarygodnych badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu u dzieci w wieku poniżej 12. roku życia, dotychczasowa wiedza w zakresie patofizjologii, metod leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, wyniki badań I fazy wskazujące na zbliżone efekty farmakokinetyczne wykazywane przez desloratadynę podawaną zarówno w postaci roztworu doustnego u dzieci, jak i w postaci tabletek podawanych w odpowiednio większej dawce osobom dorosłym, a także dowody naukowe o wysokim poziomie wiarygodności odnośnie skuteczności klinicznej desloratadyny u pacjentów dorosłych pozwalają wnioskować o występowaniu zbliżonych efektów klinicznych także u pacjentów pediatrycznych. Zależność taką postulują również autorzy badania [1] odwołujący się do wyników otwartego badania przeprowadzonego wśród zdrowych dzieci [34], w którym wykazano, że desloratadyna podawana w postaci syropu w dobowych dawkach wynoszących odpowiednio 1,25 mg oraz 2,5 mg u dzieci w wieku od 2 do 5 lat oraz od 5 do 11 lat wykazuje stężenie maksymalne (C_{max}) oraz wartość AUC porównywalną do tych wartości raportowanych u osób dorosłych po przyjęciu desloratadyny w dawce 5 mg/dobę. Ponadto, efektywność kliniczną desloratadyny podawanej w postaci tabletek w analizowanych wskazaniach potwierdzono w ramach przeprowadzonej na zlecenie Wnioskodawcy Analizy klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95].

Należy mieć również na uwadze, że przedmiotem wniosku refundacyjnego jest zastosowanie desloratadyny w postaci roztworu doustnego, a włączone do niniejszej analizy klinicznej dotyczą podania jej w postaci syropu. Jednakże, na podstawie informacji z ChPL Hitaxa[®], **stosowanie desloratadyny w postaci roztworu doustnego można uznać za równoważne z podaniem jej w postaci syropu, ponieważ zawiera on takie samo stężenie tej substancji czynnej jak roztwór doustny** [18].

7. Badania dodatkowe dotyczące zastosowania wybranych refundowanych technologii opcjonalnych (loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny podawanych w postaciach płynnych) stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką

7.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych, a także badań klinicznych o niższej wiarygodności (z grupą kontrolną), w których oceniano efekty kliniczne stosowania desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) w bezpośrednim porównaniu do wybranych technologii opcjonalnych takich jak: loratadyna, cetyryzyna lub lewocetyryzyna (w postaciach płynnych) w analizowanych wskazaniach.

Analiza badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego desloratadyny (syrop) z loratadyną lub cetyryzyną (podawanych w postaciach płynnych) za pomocą wspólnego komparatora (placebo) wskazała na ich istotną heterogeniczność w zakresie badanej populacji pacjentów pediatrycznych (różne rozpoznanie kliniczne), co stanowiło podstawowe przeciwwskazanie do wykonania porównania pośredniego. W ramach niniejszej analizy możliwe było jedynie przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa (w zakresie 5 punktów końcowych) desloratadyny (syrop) z lewocetyryzyną (roztwór doustny) w populacji pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Ponadto, ze względu na brak badań klinicznych po stronie desloratadyny niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny z lewocetyryzyną stosowanych w analizowanych wskazaniach.

W celu umożliwienia zestawienia pełnych wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) z wybranymi komparatorami podawanymi w postaci roztworu doustnego/ syropu, a także wyników z zakresu skuteczności klinicznej dla komparatorów zdecydowano się na zaprezentowanie wyników zidentyfikowanych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne zastosowania loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny w analizowanych wskazaniach klinicznych. Postępowanie takie jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66], które mówi o konieczności przeprowadzenia porównania – zestawienia danych odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii oraz uwzględnionych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych w przypadku braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnego bezpośredniego i pośredniego ich porównania.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 4 referencje dotyczące randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną i/lub profil bezpieczeństwa:

- loratadyny (syrop) stosowanej u pacjentów z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [3],
- cetyryzyny podawanej u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (syrop) [4], (roztwór doustny) [5],
- lewocetyryzyny (roztwór doustny) stosowanej u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [6],

w bezpośrednim porównaniu do placebo.

Opisano także najważniejsze wyniki i wnioski ze zidentyfikowanego badania o niższej wiarygodności, dotyczącego zastosowania cetyryzyny (roztwór doustny) u pacjentów pediatrycznych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [12].

Warto zaznaczyć, że dawki leków (loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna) analizowane w ramach uwzględnionych badań klinicznych były zgodne z dawkami zarejestrowanymi i zalecanymi do stosowania u pacjentów w określonych przedziałach wiekowych (na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych: Claritine® [61], Zyrtec® [62], Xyzal® [63]).

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych badań klinicznych znajdują się w Aneksie do niniejszej analizy (rozdział 18.8.).

7.2. Podsumowanie wyników i wniosków z badań dotyczących zastosowania loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (podawanych w postaciach płynnych) stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką

Loratadyna w postaci syropu

Wyniki badania klinicznego [3] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby wykazały, że loratadyna podawana w postaci syropu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę (zależnie od masy ciała) jest skuteczna oraz dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych narodowości chińskiej w wieku od 3. do 12. lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa indukowanym przez alergeny roztoczy kurzu domowego. Nasilenie objawów nosowych i ocznych ocenianych łącznie za pomocą wskaźnika TSS (ang. *Total Symptom Score*) uległo istotnie statystycznie większej redukcji w wyniku stosowania loratadyny (syrop) w porównaniu do placebo już w pierwszym tygodniu leczenia i

różnica ta utrzymywała się do końca okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 3 tygodnie. Należy jednocześnie podkreślić, że w zakresie oceny indywidualnych objawów loratadyna (syrop) była niedostatecznie skuteczna w łagodzeniu objawów ocznych. Co istotne, w czasie trwania badania nie raportowano żadnego przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego [3].

Autorzy badania [3] wskazują na doświadczenia z praktyki klinicznej, z których wynika, że loratadyna podawana w postaci standardowych tabletek (10 mg) wiąże się ze słabym stopniem stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) u pacjentów pediatrycznych, szczególnie w przypadku dzieci w wieku przedszkolnym. Przyjmowanie preparatu w formie syropu jest zarówno wygodne, jak i bardziej akceptowane przez młodsze dzieci. Pomimo, że w przeprowadzonych wcześniej badaniach [59], [60] (niepełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy) wykazano dobry, porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa loratadyny w postaci syropu podanej w pojedynczej dawce 5 mg w grupie zdrowych dzieci [59] oraz raportowano skuteczność kliniczną loratadyny podawanej w postaci zawiesiny doustnej w dawce 0,11-0,24 mg/kg masy ciała u dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [60], niniejsze badanie [3] jest pierwszym opublikowanym badaniem klinicznym o wysokiej wiarygodności przeprowadzonym z grupą kontrolną (placebo) potwierdzającym, że loratadyna (syrop) podawana dzieciom w wieku od 3. do 12. lat jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Cetyryzyna w postaci syropu/ roztworu doustnego

W randomizowanym badaniu klinicznym [4] wykazano, że cetyryzyna podawana w postaci syropu w dobowej dawce wynoszącej 10 mg wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 lat. Raportowano ponadto, że obie zastosowane dawki cetyryzyny tj. 5 mg/dobę oraz 10 mg/dobę były dobrze tolerowane przez dzieci, podczas gdy cetyryzyna w dawce 5 mg/dobę nie wykazywała tak istotnej skuteczności względem placebo jak zastosowanie dawki dwukrotnie większej. Należy tu jednocześnie podkreślić, że dobową dawką cetyryzyny wynoszącą 5 mg (2,5 mg/2x dobę jest wskazana do stosowania u dzieci młodszych tj. w wieku od 2 do 6 lat (zgodnie z ChPL Zyrtec® [62])). Wszystkie obserwowane działania niepożądane były łagodnie lub umiarkowanie nasilone. W publikacji [4] wskazano na wyniki badań potwierdzających, że parametry farmakokinetyczne po podaniu cetyryzyny są nieco różne u osób dorosłych oraz dzieci, ale efekty farmakodynamiczne i ostateczne efekty kliniczne wydają się być takie same [4]. Podobnie jak w badaniu [3] również w publikacji [4] podkreślono, że lek przeciwhistaminowy podawany raz na dobę w postaci syropu stanowi dogodną i bezpieczną formę objawowego leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w analizowanej grupie wiekowej. Z kolei, informacje przedstawione w abstrakcie dotyczącym randomizowanego badania [5] (brak dostępu do pełnego tekstu publikacji)

potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję cetyryzyny u pacjentów pediatrycznych. Wykazano, że cetyryzyna podawana w dawce 5 mg/dobę przez okres 2 tygodni w postaci roztworu doustnego wykazywała istotnie statystycznie większą aktywność niż placebo odnośnie redukcji nasilenia objawów takich jak: kichanie, wyciek wydzieliny, niedrożność nosa oraz świąd nosa oraz oczu u dzieci w wieku od 2. do 6. roku życia z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [5].

Należy także wspomnieć o istotnych klinicznie wynikach badania przeprowadzonego bez grupy kontrolnej [12], w którym wykazano, że cetyryzyna podawana w formie syropu w dawce 10 mg/dobę przez okres 4 tygodni wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i tym samym wpływa na istotną poprawę jakości życia dzieci w wieku szkolnym tj. od 6. do 11. roku życia. W oparciu o wyniki kwestionariusza PRQLQ (ang. *Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) najbardziej widoczną poprawę obserwowano w przypadku oceny objawów nosowych, codziennej aktywności oraz tzw. problemów praktycznych, co wskazuje, że dzieci, u których nastąpiło złagodzenie nasilenia świądu oraz wycieku wydzieliny z nosa doświadczają mniejszych: problemów ze snem, zaburzeń koncentracji oraz ograniczeń aktywności wynikających z obecności objawów alergicznych [12].

Lewocetyryzyna w postaci roztworu doustnego

Wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych przedstawionych w publikacji [6] wskazują, że lewocetyryzyna podawana w postaci roztworu doustnego jest dobrze tolerowana u niemowląt oraz dzieci powyżej 6. miesiąca życia do 5. roku życia z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w grupach badanych otrzymujących lewocetyryzynę (roztwór doustny) w dawce 1,25 mg/dobę lub 2,5 mg/dobę oraz w grupach kontrolnych, w których podawano placebo. W okresie leczenia wynoszącym 14 dni nie raportowano żadnych istotnych klinicznie zmian w zakresie ocenianych parametrów życiowych, laboratoryjnych oraz w odniesieniu do prawidłowej pracy serca monitorowanej za pomocą badań EKG. Co istotne, ryzyko wystąpienia senności było porównywalne lub wręcz niższe w przypadku stosowania lewocetyryzyny (roztwór doustny) względem placebo. Należy także zaznaczyć, że mimo porównywalnej, całkowitej częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych we wszystkich grupach pacjentów, dzieci w wieku od 6. do 11. miesiąca życia uwzględnione w badaniu 1. doświadczyły liczbowo więcej działań niepożądanych niż dzieci w wieku od 1. roku życia do 5 lat biorące udział w badaniu 2. Jak podkreślają autorzy publikacji [6] wyniki niniejszych dwóch badań klinicznych są porównywalne do wyników raportowanych w dwóch innych randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych w populacji pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i poddawanych leczeniu za pomocą lewocetyryzyny podawanej w postaci tabletek doustnych [38], [53]. W badaniu [38] uwzględniającym 177 pacjentów pediatrycznych z okresowym

(sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa częstość występowania działań niepożądanych była zbliżona w odniesieniu do stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg/dobę, jak i placebo. Ponadto, w czasie 6 tygodni terapii nie raportowano żadnych ciężkich działań niepożądanych, a także żadnego przypadku rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [38]. W drugim badaniu dotyczącym zastosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek u 306 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa również obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanym preparatem a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia [53]. W ww. badaniach klinicznych dotyczących zastosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek [38], [53] wykazano ponadto, istotne statystycznie różnice na korzyść terapii lewocetyryzyną względem placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów nosowych, w tym także niedrożności nosa u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat. Niemniej jednak w badaniu [53] obserwowana różnica pomiędzy lewocetyryzyną a placebo w odniesieniu do zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza PRQLQ nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

W odniesieniu do badań klinicznych oceniających efekty kliniczne lewocetyryzyny [6], jak i cetyryzyny [4], [5] podawanych w postaci roztworu doustnego/ syropu u pacjentów pediatrycznych należy wspomnieć o wynikach randomizowanego badania klinicznego [39], w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny lub lewocetyryzyny podawanych w postaci tabletek doustnych u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat. W niniejszym badaniu wykazano, że zarówno cetyryzyna w dawce 10 mg/dobę, jak i lewocetyryzyna w dawce 5 mg/dobę wiązały się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia objawów przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w porównaniu z placebo, z kolei cetyryzyna wykazywała większą skuteczność niż lewocetyryzyna w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni. Autorzy badania [39] wnioskujeją, że stosowanie lewocetyryzyny w dawce 5 mg dwa razy dziennie może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną względem cetyryzyny w przypadkach pacjentów w wieku od 6 do 12 lat, niemniej jednak założenia te wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych.

Podsumowując, w oparciu o wyniki dostępnych badań klinicznych można wnioskować o skuteczności klinicznej i dobrym profilu bezpieczeństwa loratadyny (syrop) w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz cetyryzyny (roztwór doustny/syrop) u pacjentów pediatrycznych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Ponadto, wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych wskazują na dobrą tolerancję lewocetyryzyny (roztwór doustny) pacjentom już od 6. roku życia z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Wnioskowanie odnośnie efektów klinicznych loratadyny oraz cetyryzyny podawanych w postaci roztworu doustnego/ syropu w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką jest niemożliwe ze względu na brak badań klinicznych dotyczących zastosowania tych postaci leków w ww. wskazaniu. Ponadto, ze względu na brak badań klinicznych niemożliwe jest także oszacowanie skuteczności klinicznej lewocetyryzyny podawanej w postaci roztworu doustnego w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywki. Jedyne dostępne dane w zakresie skuteczności klinicznej lewocetyryzyny w populacji pacjentów pediatrycznych oparte są na badaniach, w których zastosowano tabletki (we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa) [38], [53] lub badaniach przeprowadzonych wśród dzieci w wieku od 1. do 2. roku życia z atopią [55]. Należy jednocześnie podkreślić, że zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych [61], [62], [63] dobowe dawki loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny zalecane do stosowania u dzieci powyżej określonego wieku (oraz masy ciała, jak w przypadku loratadyny) są takie same jak dobowe dawki tych preparatów zalecane do stosowania u pacjentów dorosłych i młodzieży powyżej 12. roku życia. Ponieważ skuteczność kliniczna ww. preparatów została udokumentowana w szeregu badań klinicznych przeprowadzonych w populacjach pacjentów dorosłych z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki lub alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (por. Analiza kliniczna dotycząca zastosowania produktu Leczniczego Hitaxa[®] w formie tabletek opracowana na zlecenie Wnioskodawcy przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95]; badania kliniczne zidentyfikowane w celu porównania pośredniego z desloratadyną) można wnioskować, że preparaty te podawane pacjentom pediatrycznym w postaci roztworu doustnego/ syropu w dobowej dawce analogicznej jak w przypadku stosowania tabletek u pacjentów dorosłych będą wykazywać zbliżone efekty kliniczne w zakresie łagodzenia objawów związanych z pokrzywką, a także objawów związanych z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Niemniej jednak trzeba zaznaczyć, że w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych [61], [62], [63] nie podano informacji dotyczących oceny biorównoważności tabletek oraz roztworów doustnych/ syropów zawierających odpowiednio: loratadynę, cetyryzynę i lewocetyryzynę, stąd też powyższe założenie należy interpretować z ostrożnością.

8. Badania o niższej wiarygodności

8.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań klinicznych o niższej wiarygodności przeprowadzonych bez grupy kontrolnej, w których oceniano skuteczność kliniczną i/lub profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w postaci syropu [7], [8], [9], [10], [11].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 18.5.).

8.2. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Badanie kliniczne [7] zostało przeprowadzone bez grupy kontrolnej i aktualnie dostępne jest jedynie w postaci abstraktu. Badanie to miało na celu ocenę efektów klinicznych zastosowania desloratadyny w postaci syropu u 54 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W badaniu wykazano, że podawanie desloratadyny w dobowej dawce wynoszącej 2,5 mg przez okres 4 tygodni w czasie trwania sezonu pylenia traw, brzozy i roślin zielnych wiązało się istotną klinicznie poprawą drożności nosa, jak i innych objawów alergicznych w obrębie górnych, jak i dolnych dróg oddechowych. W przypadku dzieci ze współistniejącą astmą lub zapaleniem spojówek stosowanie desloratadyny wpłynęło również na zmniejszenie nasilenia objawów astmatycznych oraz objawów ocznych, a ponadto zmniejszyło konieczność zastosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela, co raportowano także w przypadku pacjentów dorosłych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i współistniejącymi objawami astmatycznymi [19], [33]. Desloratadyna była dobrze tolerowana, a działania niepożądane raportowane u niskiego odsetka pacjentów cechowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym [8] oceniano profil bezpieczeństwa oraz skuteczność kliniczną desloratadyny stosowanej w postaci syropu u 591 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 11 lat z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej. Badanie przeprowadzono w indonezyjskich ośrodkach klinicznych, a pacjenci włączeni do badania otrzymywali desloratadynę w dawce zależnej od wieku tj. 1,25 mg (2,5 ml)/dobę lub 2,5 mg (5 ml)/dobę przez okres co najmniej 7 dni. Wykazano, że terapia desloratadyną wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia objawów takich jak: wyciek wydzieliny z nosa, kichanie, świąd nosa, zatkanie nosa, świąd oczu, uszu oraz podniebienia, a także pieczenie, zaczerwienienie oraz łzawienie oczu względem stanu początkowego. W badanej populacji obserwowano wystąpienie jedynie nudności oraz zawrotów głowy łącznie u 4 pacjentów. W badaniu nie raportowano żadnych ciężkich działań

niepożądanych, a także żadnych innych działań niepożądanych. Ponadto, lekarze prowadzący leczenie oceniali ogólną odpowiedź na zastosowaną terapię za pomocą skali nominalnej, którą określili jako „dobrą” u ponad 50% pacjentów poddanych leczeniu.

Otwarte badanie kliniczne [9] przeprowadzono w ośrodkach klinicznych w 5 państwach Ameryki Łacińskiej i Południowej. Do badania włączono 455 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego) oraz przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, którym podawano desloratadynę w postaci syropu doustnego w dawce 2,5 mg/dobę przez okres 6 tygodni. Spośród analizowanych pacjentów 30% przyjmowało jednocześnie kortykosteroidy, a u 21,3% występowały łagodne objawy astmy oskrzelowej w wywiadzie. W badaniu wykazano, że zastosowanie desloratadyny wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia objawów nosowych ocenianych łącznie (TSS; $p < 0,0001$), jak i objawów indywidualnych takich jak: kichanie, świąd nosa, wyciek wydzieliny z nosa, a także niedrożność nosa (w każdym przypadku; $p < 0,0001$). Potwierdzono także dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny podawanej pacjentom pediatrycznym. W okresie leczenia wynoszącym 6 tygodni częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych wynosiła 6%, z których najczęściej raportowano bóle głowy. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkich działań niepożądanych.

Do obserwacyjnych badań klinicznych [10], [11] przeprowadzonych bez grupy kontrolnej włączono pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Celem ww. badań było oszacowanie profilu bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w postaci roztworu/ syropu doustnego u pacjentów pediatrycznych. Badania [10], [11] nie zostały dotychczas opublikowane, a ich wstępne wyniki przedstawiono jedynie w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych.

Do badania klinicznego [10] włączono pierwotnie 100 pacjentów w wieku od 1 do 5 lat, którym podawano desloratadynę w dawce 1,25 mg (2,5 ml)/dobę przez okres 3-5 tygodni. Badanie ukończyło 99 pacjentów (w 1 przypadku wycofano zgodę na udział dziecka w badaniu). W badaniu raportowano wystąpienie: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (20% pacjentów), zaburzeń ogólnoustrojowych (4%), infekcji (21%), zaburzeń w obrębie układu oddechowego (6%) oraz zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej (4%). Do ciężkich działań niepożądanych obserwowanych z częstością 1% w grupie badanych pacjentów należały: wymioty, gorączka, zapalenie migdałków oraz odwodnienie [10].

Do post-marketingowego badania klinicznego [11] przeprowadzonego w filipińskich ośrodkach klinicznych włączono pierwotnie 2 980 pacjentów w wieku od 6. miesiąca życia do 11. roku życia. Pacjenci otrzymywali desloratadynę w postaci syropu w dobowej dawce zależnej od wieku i wynoszącej od 1 mg (2 ml) do 2,5 mg (5 ml) przez okres 14 dni. Co najmniej jedną dawkę leku

otrzymało 2 978 pacjentów, których włączono do analizy. Odsetek pacjentów raportujących jakiegokolwiek działania niepożądane był niski i nie przekraczał 1%. W 15. dniu trwania badania lekarze prowadzący leczenie określili ogólną tolerancję podawanej desloratadyny jako doskonałą oraz bardzo dobrą odpowiednio u 43,4% oraz 45,4% pacjentów, natomiast słabą tolerancję wykazano jedynie u 8 pacjentów poddanych leczeniu desloratadyną (0,3%). Dodatkowo u 98,7% pacjentów raportowano poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów alergicznych (w ocenie lekarzy prowadzących) [11].

Podsumowując, w oparciu o wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności przeprowadzonych bez grupy kontrolnej, ale obejmujących niejednokrotnie dużą liczbę pacjentów pediatrycznych można wnioskować, że desloratadyna podawana w postaci roztworu doustnego/ syropu u dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 12. lat wykazuje nie tylko wysoką skuteczność kliniczną, ale także dobry profil bezpieczeństwa. Jak podkreślono w badaniu [7] **desloratadyna spełnia wszystkie wymagania określone w wytycznych ARIA w zakresie wyboru najbardziej optymalnego leku przeciwhistaminowego do stosowania u dzieci**. Należy jednocześnie podkreślić, że w przypadku badań [8], [10], [11] możliwość zdefiniowania określonych wniosków na podstawie wyników przedstawionych na stronie rejestru badań klinicznych jest ograniczona.

9. Badania nieopublikowane

W wyniku przeszukiwania strony internetowej rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 5 badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane), dotyczących zastosowania desloratadyny w postaci roztworu doustnego/ syropu [13], [14], [15], [16], [17].

Badania kliniczne [13] oraz [16] przeprowadzone zostały bez grupy kontrolnej, a ich celem jest ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w postaci syropu u pacjentów w wieku od 6. do 12. lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z lub bez współistniejącej astmy [13] lub atopowego zapalenia skóry [16]. W badaniach klinicznych [14], [15] przeprowadzonych z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem analizowano preferencje dzieci w wieku od 6. do 11. lat w zakresie stosowania desloratadyny lub cetyryzyny w postaci syropu doustnego przez okres 28 dni. Z kolei, w randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo [17] analizowano profil bezpieczeństwa różnych dawek desloratadyny podawanej w postaci syropu doustnego u pacjentów w wieku od 2. do 12. lat z atopią lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną i jednocześnie upośledzonym metabolizmem desloratadyny (ang. *poor metaboliser*).

Nie zidentyfikowano żadnych nieopublikowanych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, których celem była/jest ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny) w bezpośrednim porównaniu do wybranych technologii opcjonalnych tj. loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny stosowanych w analizowanych wskazaniach klinicznych. Niemniej jednak, zidentyfikowane badania [13], [14], [15], [16], [17] mogą stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej desloratadyny stosowanej w postaci roztworu doustnego/ syropu we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w rozdziale 18.6. niniejszego opracowania (Aneks do niniejszego opracowania).

10. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa desloratadyny

10.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego i raportów o działaniach niepożądanych

Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitaxa® oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego Aerius® (desloratadyna)

Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Dzieci

W badaniach klinicznych u dzieci, desloratadynę w postaci syropu podawano ogółem 246 dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 11 lat. Ogólna liczba działań niepożądanych u dzieci w wieku od 2. do 11. lat była podobna w grupie otrzymującej desloratadynę i w grupie placebo. U niemowląt i dzieci w wieku od 6. do 23. miesięcy najczęstszymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi częściej niż w grupie placebo były: biegunka (3,7%), gorączka (2,3%) i bezsenność (2,3%). W dodatkowym badaniu przeprowadzonym u dzieci w wieku od 6. do 11. lat, przyjmujących pojedynczą dawkę 2,5 mg desloratadyny w postaci roztworu doustnego, nie zgłaszano działań niepożądanych [18].

Młodzież i pacjenci dorośli

W badaniach klinicznych, w zakresie badanych wskazań, w tym w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej, po podaniu desloratadyny w zalecanej dawce 5 mg na dobę w postaci tabletek, działania niepożądane wystąpiły u 3% pacjentów więcej niż u tych, którzy otrzymywali placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi częściej niż w grupie placebo były: uczucie zmęczenia (1,2%), suchość w jamie ustnej (0,8%) i bóle głowy (0,6%). W badaniu klinicznym, w którym brało udział 578 pacjentów w wieku 12 do 17 lat stwierdzono, że najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy, który zaobserwowano u 5,9% pacjentów leczonych desloratadyną i u 6,9% pacjentów przyjmujących placebo [18], [19], [20].

W badaniu z zastosowaniem zwielokrotnionej dawki, w którym podawano do 20 mg desloratadyny na dobę przez 14 dni, nie zaobserwowano statystycznie lub klinicznie istotnego wpływu desloratadyny na układ krążenia. W badaniu, w którym desloratadynę podawano w dawce 45 mg na dobę (dawka 9 razy większa od dawki leczniczej) przez 10 dni, nie odnotowano wydłużenia odstępu QTc (odcinka mierzonego w zapisie EKG odzwierciedlającego czas pełnego cyklu pobudzenia i powrotu do stanu wyjściowego mięśniówki komór serca) [18], [19], [20].

Desloratadyna nie przenika łatwo do ośrodkowego układu nerwowego. W kontrolowanych badaniach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 5 mg na dobę, senność występowała nie częściej niż w grupie placebo. W badaniach klinicznych desloratadyna w postaci tabletek podawana w dawce 7,5 mg jeden

raz na dobę nie wpływała na aktywność psychoruchową. Przeprowadzone u dorosłych badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki wskazuje, że desloratadyna w dawce 5 mg nie wpływa na podstawowe umiejętności pilotowania, w tym na nasilenie subiektywnie odczuwanej senności lub wykonywanie zadań związanych z pilotowaniem [18], [19], [20].

Działania niepożądane po wprowadzeniu leku do obrotu

Działania niepożądane obserwowane bardzo rzadko po wprowadzeniu preparatu Hitaxa® do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Działania niepożądane, które bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa® [18], [19].

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Hitaxa roztwór doustny u dzieci w 1. roku życia.

Odróżnienie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od innych postaci zapalenia błony śluzowej nosa jest szczególnie trudne u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Pod uwagę należy wziąć brak objawów zakażenia górnych dróg oddechowych lub zmian organicznych, jak również wywiad, badanie przedmiotowe oraz odpowiednie badania laboratoryjne i testy skórne. Około 6% dorosłych i dzieci w wieku od 2 do 11 lat ma fenotypowo spowolniony metabolizm desloratadyny i są narażeni na większą ekspozycję. Bezpieczeństwo stosowania desloratadyny u dzieci w wieku od 2 do 11 lat, które mają spowolniony metabolizm jest takie samo jak u dzieci z normalnym metabolizmem [18].

Produkt Hitaxa® w postaci roztworu doustnego należy stosować ostrożnie w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Produkt leczniczy zawiera sorbitol, dlatego pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego [18].

W badaniu farmakokinetycznym po wielokrotnym podaniu leku w postaci tabletek zdrowym dorosłym ochotnikom, u 4 osób stwierdzono spowolniony metabolizm desloratadyny. U tych osób stężenie C_{max} było około 3 razy większe po około 7 godzinach, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 89 godzin. Podobne parametry farmakokinetyczne stwierdzono po wielokrotnym podaniu syropu dzieciom o spowolnionym metabolizmie, z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, w wieku od 2 do 11 lat. Ekspozycja (AUC) na desloratadynę była około 6 razy większa, C_{max} występowało po 3-6 godzinach i było około od 3 do 4 razy większe, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 120 godzin [18].

Ekspozycja u dorosłych i dzieci ze spowolnionym metabolizmem była jednakowa, gdy podawano odpowiednie dla wieku dawki. Ogólny profil bezpieczeństwa u tych pacjentów nie różnił się od profilu w populacji ogólnej. Nie badano działania desloratadyny u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze spowolnionym metabolizmem [18].

Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy rozważyć zastosowanie standardowego postępowania mającego na celu usunięcie niewchłoniętej substancji czynnej. Zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące. Na podstawie badania klinicznego z zastosowaniem zwielokrotnionej dawki, w którym podawano do 45 mg desloratadyny (dawka 9 razy większa od dawki leczniczej), nie stwierdzono klinicznie istotnych działań [18], [19], [20].

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W badaniach na zwierzętach desloratadyna nie wywierała działania teratogennego. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży, z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Hitaxa® w czasie ciąży. Desloratadyna jest wydzielana do mleka matki, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Hitaxa® u kobiet karmiących piersią [18], [19]. Brak jest danych dotyczących wpływu desloratadyny na płodność [18], [19], [20].

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach interakcji po wielokrotnym podaniu ketokonazolu i erytromycyny nie obserwowano klinicznie istotnych zmian stężenia desloratadyny w osoczu [18], [19], [20].

W farmakologicznych badaniach klinicznych jednoczesne podawanie desloratadyny z alkoholem nie nasilało zaburzeń sprawności psychoruchowej wywoływanych przez alkohol ani nie zwiększało sennaści. Nie odnotowano istotnych różnic w wynikach testów aktywności psychoruchowej pomiędzy grupami otrzymującymi desloratadynę i placebo, niezależnie od tego, czy podawane były z alkoholem, czy bez alkoholu [18], [19], [20].

Nie zidentyfikowano jeszcze enzymu odpowiedzialnego za metabolizm desloratadyny, w związku z tym nie można całkowicie wykluczyć interakcji z innymi produktami leczniczymi. Desloratadyna nie hamuje CYP3A4 *in vivo*, a przeprowadzone badania *in vitro* wskazują, że produkt leczniczy nie hamuje CYP2D6 i nie jest ani substratem, ani inhibitorem glikoproteiny P [18], [19], [20].

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniach klinicznych, w których oceniano zdolność prowadzenia pojazdów, nie stwierdzono osłabienia sprawności u pacjentów otrzymujących desloratadynę. Jednakże, pacjentów należy poinformować, że bardzo rzadko, u niektórych osób występuje senność, która może wpływać na ich zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn [18], [19], [20].

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 [21].

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

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.**

Raportowane przypadki drgawek stanowiły odpowiednio: 3,6%; 1,4% oraz 0,9% wszystkich działań niepożądanych obserwowanych w trakcie stosowania loratadyny, cetyryzyny i feksofenadyny. Łącznie 15 przypadków drgawek wystąpiło u pacjentów, u których stwierdzono wcześniejsze zaburzenia drgawkowe oraz u pacjentów stosujących jednocześnie leki przeciwdrgawkowe.

Przedstawione dane powinny być jednak interpretowane z ostrożnością dopóki wszystkie potencjalne przyczyny obserwowanych zaburzeń drgawkowych nie zostaną potwierdzone. Konieczne są dalsze badania oraz ciągły monitoring stosowania leków przeciwhistaminowych w celu określenia ich roli w występujących zaburzeniach drgawkowych w trakcie leczenia, szczególnie w grupach pacjentów ze szczególną predyspozycją do takich zaburzeń [22].

Na stronach internetowych *FDA*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*® nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania desloratadyny (roztwór doustny) w analizowanych wskazaniach.

10.2. Inne źródła danych dotyczące bezpieczeństwa

Badania o niższej wiarygodności

Wyniki przedstawione w badaniu [23] opublikowanym w 2013 roku nawiązują do raportu opracowanego przez agencję *Health Canada* [22] i dotyczą przypadków wystąpienia zaburzeń drgawkowych u 4 pacjentów pediatrycznych stosujących desloratadynę w dawce 5 mg/dobę. Drgawki epileptyczne wystąpiły w czasie 2-3 tygodni od rozpoczęcia terapii desloratadyną w celu łagodzenia objawów związanych z chorobami alergicznymi. Zaburzenia drgawkowe ustąpiły po zastosowaniu odpowiedniego leczenia kwasem walproinowym oraz odstawieniu desloratadyny. Należy jednocześnie zaznaczyć, że tylko w przypadku 1 pacjenta nie raportowano wcześniej żadnych zaburzeń drgawkowych, natomiast u 3 pozostałych raportowano co najmniej jeden epizod drgawek w wywiadzie.

W badaniu wskazano na pojawiające się nowe dowody naukowe, w których postuluje się, że neurony histaminergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym odgrywają istotną rolę w hamowaniu zaburzeń konwulsyjnych, a leki modulujące poziom histaminy w mózgowiu mogą wpływać na pojawienie się drgawek indukowanych przez chemiczne lub elektryczne wzbudzenie. Jednocześnie wskazano na wyniki kilku badań klinicznych, w których raportowano okazjonalne zaburzenia drgawkowe, zarówno u dzieci zdrowych, jak i u dzieci z rozpoznaną padaczką w przypadku stosowania inhibitorów receptora histaminowego H1, w szczególności leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji.

Autorzy badania [23] wskazując na desloratadynę jako skuteczny i dobrze tolerowany lek przeciwhistaminowy drugiej generacji stosowany u dzieci, jednocześnie zalecają ostrożne stosowanie preparatu u dzieci z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie lub z predyspozycjami rodzinnymi do rozwoju padaczki.

Opracowania wtórne

W opracowaniu [24] opisano zagadnienia dotyczące profilu bezpieczeństwa terapii stosowanych u dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Podkreślono, że aktualnie dostępne metody leczenia farmakologicznego objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u pacjentów pediatrycznych obejmują: doustne stosowanie leków przeciwhistaminowych nowej generacji, w tym także desloratadyny oraz donosowe podawanie kortykosteroidów. **Dostępne dane kliniczne oraz rekomendacje oparte na wiarygodnych doniesieniach naukowych sugerują, że te dwie grupy leków charakteryzują się dobrym profilem bezpieczeństwa i są dobrze tolerowane u dzieci.** Należy jednocześnie pamiętać o konieczności monitorowania wzrostu u dzieci, które przyjmują donosowe kortykosteroidy. Inne metody leczenia takie jak: immunoterapia, miejscowe stosowanie kromonów lub preparatów obkurczających błonę śluzową nosa również mogą wykazywać korzyści w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci, a ich zastosowanie powinno być rozważone przez lekarza z uwzględnieniem wieku dziecka oraz nasilenia objawów [24].

Opracowanie (badanie) wtórne [25] dotyczyło zagadnień z zakresu bezpieczeństwa stosowania leków przeciwhistaminowych w populacji pacjentów pediatrycznych. Podkreślono, że antagoniści receptora H1 odgrywają kluczową rolę w objawowym leczeniu wielu schorzeń o podłożu alergicznym zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci. Omówiono także najczęściej raportowane działania niepożądane związane ze stosowaniem leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji, takie jak: sedacja, senność oraz kardiotoxycywność, które z kolei mogą powodować obniżenie jakości życia dzieci, szczególnie w wieku szkolnym, zaburzenia koncentracji, uwagi i tym upośledzać proces uczenia się. Sedacja może występować u ponad 50% pacjentów otrzymujących leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji w dawkach terapeutycznych. Mimo, iż przyjmuje się, że wystąpienie ciężkich działań niepożądanych jest najczęściej wynikiem przyjęcia większej dawki niż zalecana, w szeregu badań klinicznych raportowano występowanie działań niepożądanych o charakterze zagrażającym życiu w wyniku zastosowania leków przeciwhistaminowych należących do pierwszej generacji. Należy podkreślić, że niektóre leki przeciwhistaminowe drugiej generacji również mogą powodować sedację oraz wpływać na prawidłową pracę serca. Po upływie 10 lat od dopuszczenia astemizolu oraz terfenadyny do obrotu i szerokiego wykorzystywania tych preparatów drugiej generacji w praktyce klinicznej udokumentowano ich kardiotoxycywność (indukowanie dysarytmii, w szczególności tzw. „baletu serca”) i w efekcie zostały one wycofane z lecznictwa. W niniejszym opracowaniu

(opublikowanym w 2001 roku) wskazano na relatywnie nowsze leki przeciwhistaminowe takie jak: loratadyna, feksofenadyna, cetyryzyna, mizolastyna, ebastyna i azelastyna, w przypadku których wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa, w tym brak istotnego klinicznie oddziaływania na cytochrom P-450 oraz wydłużenie odcinka QT w badaniu elektrokardiograficznym. Co istotne, w przypadku przyjęcia przez dziecko zwiększonej dawki leku przeciwhistaminowego pierwszej generacji należy bezzwłocznie zgłosić się do szpitala. Z kolei dzieci, które przypadkowo przyjęły większą dawkę leku przeciwhistaminowego nowszej generacji mogą być najczęściej monitorowane w warunkach domowych, niemniej jednak podanie dawki ponad 3-krotnie większej niż standardowa powinno zostać zgłoszone lekarzowi, szczególnie w przypadku podania cetyryzyny mogącej wywołać efekt sedatywny [25].

Jak zaznaczono w opracowaniu [26] loratadyna, feksofenadyna, cetyryzyna oraz epinastyna są aktualnie zarejestrowane w Japonii do stosowania u pacjentów pediatrycznych w celu łagodzenia objawów występujących w przebiegu różnych schorzeń alergicznych (artykuł opublikowany w 2012 roku). Niemniej jednak, żaden z ww. preparatów nie został oficjalnie zaaprobowany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia. Z tego też powodu leki przeciwhistaminowe starszej generacji takie jak ketotifen lub oksatomid, które zarejestrowane są do stosowania u dzieci od 6. miesiąca życia nadal bywają przepisywane i stosowane u niemowląt mimo znanego potencjału sedatywnego oraz udokumentowanego przypadku wystąpienia zespołu Westa w wyniku stosowania tych preparatów u niemowląt. Co więcej, badania rynkowe oceniające wielkość sprzedaży leków przeciwhistaminowych przepisywanych dzieciom w wieku poniżej 6. roku życia w Japonii ujawniły, że 6 z 10 najczęściej stosowanych leków przeciwhistaminowych stanowią preparaty starszej generacji. Autor opracowania wskazuje jednocześnie, że przeprowadzone w ostatnich latach badania kliniczne z udziałem dzieci narodowości japońskiej z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa leków przeciwhistaminowych drugiej generacji takich jak loratadyna lub cetyryzyna, które w niedalekiej przyszłości powinny zostać zaaprobowane do stosowania u dzieci od 6. miesiąca życia [26].

W opracowaniu (badaniu) wtórnym [27] podkreślono, że desloratadyna stanowi skuteczny oraz bardzo dobrze tolerowany lek przeciwhistaminowy drugiej generacji stosowany u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Jednocześnie wskazano na istnienie zjawiska polimorfizmu fenotypowego u pewnej grupy pacjentów, którzy wykazują upośledzoną zdolność do tworzenia 3-hydroksydesloratadyny będącej głównym metabolitem desloratadyny. Retrospektywna analiza danych z prospektywnych badań klinicznych wskazała, że odsetek pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych z upośledzonym metabolizmem desloratadyny określanych jako „słabi metabolizerzy” wynosi około 6% w populacji ogólnej. Częstość występowania tego fenotypu jest większa wśród osób rasy czarnej niż u osób rasy kaukaskiej lub latynoskiej. Stopień

ekspozycji na desloratadynę u słabych metabolizerów jest w przybliżeniu sześciokrotnie większe niż u osób z prawidłowym metabolizmem i jest niezależne od wieku. Co istotne, mimo zwiększonej ekspozycji na desloratadynę u słabych metabolizerów nie wpływa ona na zmniejszenie tolerancji oraz zmiany profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z upośledzonym metabolizmem desloratadyny i poddanych terapii analizowanym preparatem była porównywalna do tej obserwowanej w przypadku przyjmowania placebo. Ponadto nie wykazano żadnych istotnych klinicznie oraz istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem desloratadyny przez pacjentów z upośledzonym, jak i normalnym metabolizmem w zakresie oceny prawidłowej pracy układu sercowo-naczyniowego. Nie raportowano także przypadków wydłużenia odcinka QT w badaniu EKG zarówno u pacjentów pediatrycznych, jak i u pacjentów dorosłych wykazujących upośledzony metabolizm desloratadyny. Niniejsze wyniki wskazują, że desloratadyna charakteryzuje się szerokim marginesem bezpieczeństwa, także w przypadku pacjentów pediatrycznych.

W opracowaniu wtórnym [28] opartym na badaniach zidentyfikowanych w bazie PubMed oraz raportach opublikowanych przez agencje EMA oraz FDA analizowano bezpieczeństwo stosowania doustnych leków przeciwhistaminowych pierwszej lub drugiej generacji najczęściej stosowanych w objawowym leczeniu chorób alergicznych, takich jak: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa oraz pokrzywka. Hamowanie obwodowych receptorów histaminowych powoduje ustąpienie/ łagodzenie objawów alergicznych w obrębie skóry lub/i błon śluzowych nosa, podczas gdy zahamowanie receptorów H₁ w ośrodkowym układzie nerwowym wiąże się z wystąpieniem senności, uczucia znużenia i zmęczenia, wzrostem apetytu czy upośledzeniem funkcji poznawczych (m.in.: obniżeniem zdolności zapamiętywania i szybkiego reagowania), ale także może wiązać się z wystąpieniem drgawek lub zachowań agresywnych. Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji oddziałują nie tylko na receptory H₁ na obwodzie, ale także ze względu na swoją budowę chemiczną mogą przenikać przez barierę krew-mózg i hamować aktywność ośrodkowych receptorów H₁, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia wyżej opisanych działań niepożądanych. Dodatkowo, leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji posiadają właściwości oddziaływania z receptorami muskarynowymi, α -adrenergicznymi oraz serotonergicznymi, co może prowadzić do wystąpienia takich objawów jak: zaburzenia widzenia (rozszerzenie źrenic, fotofobia oraz podwójne widzenie), suchość błony śluzowej w jamie ustnej, tachykardia, zaparcia, trudności w oddawaniu moczu, pobudzenie lub splątanie. Należy podkreślić, że senność powodowana przez preparaty pierwszej generacji zakłóca naturalny rytm dobowy snu i czuwania, stąd też stosowanie tych leków jako środków działających nasennie nie jest wskazane. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, w tym także desloratadyna wykazują zdecydowanie lepszy profil bezpieczeństwa przy jednocześnie podobnej lub nawet lepszej skuteczności klinicznej. W minimalnym stopniu lub wcale nie przenikają do ośrodkowego układu nerwowego, stąd też nie powodują sedacji, nie zaburzają dobowego rytmu snu i czuwania ani pracy

serca, nie upośledzają funkcji poznawczych oraz aktywności psychomotorycznej, równowagi wodno-elektrolitowej, a także funkcjonowania ośrodka regulującego apetyt i temperaturę ciała oraz mediowanego przez stres uwalniania acetylocholino i endorfin z przysadki mózgowej. **W związku z korzyściami klinicznymi oraz dobrym profilem bezpieczeństwa leki przeciwhistaminowe drugiej generacji są preferowaną opcją terapeutyczną w łagodzeniu objawów chorób alergicznych.** Badania kliniczne oraz obserwacyjne potwierdzają, że **stosownie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji wiąże się z relatywnie niskim ryzykiem występowania działań niepożądanych, które najczęściej charakteryzują się łagodnym nasileniem.** W opracowaniu podkreślono także, że leki przeciwhistaminowe podawane donosowo mogą w pewnym stopniu przenikać przez barierę krew-mózg i powodować senność [28].

W opracowaniu [29] analizowano wpływ leków przeciwhistaminowych nowej generacji (desloratadyny, feksofenadyny, cetyryzyny) na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Zaznaczono, że wystąpienie sedacji wynika z hamowania receptorów histaminowych w ośrodkowym układzie nerwowym przez leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, których lipofilowa budowa umożliwia im przenikanie przez barierę krew-mózg. Określenie „sedacja” obejmuje nie tylko senność, ale także odnosi się do upośledzenia funkcji poznawczych oraz specyficznych zdolności umysłowych i fizycznych, które mogą negatywnie wpłynąć na codzienną aktywność, funkcjonowanie i wydolność w pracy oraz szkole, obsługę maszyn oraz pojazdów, a także innych czynności, które wymagają koncentracji oraz wzmożonej uwagi i czujności. W opracowaniu podkreślono konieczność uwzględniania indywidualnej aktywności pacjenta w trakcie ordynowania określonego leku przeciwhistaminowego w celu zapewnienia maksymalnego efektu terapeutycznego bez jednoczesnego obniżenia aktywności psychomotorycznej pacjenta [29].

Profil bezpieczeństwa metod leczenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u kobiet ciężarnych analizowano w opracowaniu [30]. Jak podkreślono, leczenie farmakologiczne jest relatywnie rzadko stosowane w przypadku kobiet w ciąży mimo istnienia wiarygodnych dowodów naukowych wskazujących na brak przeciwwskazań do takiej terapii. Do metod łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa o niskim ryzyku teratogenności należą: immunoterapia (w przypadku pacjentek, które rozpoczęły leczenie przed zajściem w ciążę) oraz donosowe stosowanie kromoglikanu sodowego, beklometazonu, budezonidu, a także leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji (chlorfeniramina, tripelenamina oraz hydroksyzyna). Z kolei, leki przeciwhistaminowe drugiej generacji takie jak: cetyryzyna, loratadyna, a także desloratadyna jako metabolit loratadyny stanowią drugą linię preparatów o niskim ryzyku teratogenności, niemniej jednak nie zostały one tak szczegółowo przebadane, jak leki pierwszej generacji, które od dawna funkcjonują w lecznictwie. Należy jednocześnie podkreślić, że teratogenność leków oceniana jest zazwyczaj na modelach zwierzęcych. Podsumowując, przy doborze odpowiedniego leku przeciwhistaminowego

stosowanego w razie konieczności u kobiet w ciąży należy rozpatrzyć właściwości chemiczne leku, dane na temat teratogenności, a także stopień zaawansowania ciąży, jak i nasilenie objawów u kobiety ciężarnej. Należy mieć także na uwadze fakt, że nieleczone zapalenie błony śluzowej nosa może nasilać objawy astmatyczne, zaburzać odżywianie, jakość snu oraz ogólne samopoczucie pacjentek w ciąży, co również negatywnie oddziałuje na płód [30].

10.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny

Na podstawie przeanalizowanych doniesień naukowych **należy wnioskować o dobrym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa desloratadyny** stosowanej zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u pacjentów pediatrycznych tj. w wieku poniżej 12. roku życia.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wykazały, że stosowanie desloratadyny w zakresie dawek od 1 mg do 2,5 mg u dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 11 lat wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w stopniu porównywalnym do stosowania placebo [1], [2]. Profil bezpieczeństwa desloratadyny jest również zbliżony do bezpieczeństwa stosowania innych leków przeciwhistaminowych najnowszej generacji o wysokiej selektywności do receptora histaminowego H1 oraz braku lub minimalnej zdolności do przenikania przez barierę krew-mózg, takich jak: lewocetyryzyna lub feksofenadyna.

Ze względu budowę chemiczną, która uniemożliwia przenikanie desloratadyny do ośrodkowego układu nerwowego nie powoduje ona wystąpienia sedacji, nie upośledza aktywności psychomotorycznej, funkcji poznawczych, koncentracji, zdolności do zapamiętywania i szybkiego reagowania oraz nie zaburza dobowego rytmu snu i czuwania, co wykazano w badaniach z udziałem zarówno zdrowych ochotników, jak i pacjentów ze schorzeniami alergicznymi.

Ponadto, selektywne oddziaływanie desloratadyny z receptorami H1 wiąże się z brakiem jednoczesnego działania antycholinergicznego oraz antyserotonergicznego. Wyniki badań farmakokinetycznych przedstawione m.in. Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa[®] wykazały, że desloratadyna nie wykazuje interakcji z alkoholem (tzn. nie następuje potęgowanie zaburzeń psychomotorycznych), nie wykazuje istotnych interakcji z cytochromem P450 (CYP3A), stąd też nie powoduje istotnych klinicznie interakcji farmakologicznych z lekami (m.in. ketokonazolem oraz erytromycyną), białkami transportowymi w ścianie jelit oraz z pożywieniem i sokiem grejpfrutowym. Ponadto, desloratadyna nie wpływa na układ przewodzący serca i nie zaburza prawidłowego odcinka QT w elektrokardiogramie pracy serca, co udokumentowano w badaniu farmakokinetycznym, w którym zastosowano dawkę 45 mg/dobę desloratadyny przez okres 10 dni [18], [19], [20].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań.



Co istotne, upośledzenie metabolizmu desloratadyny wiążące się ze zwiększoną ekspozycją na tę substancję nie powoduje wzrostu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym także zaburzeń prawidłowej pracy serca.

Podsumowując, **desloratadyna charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa wykazanym w badaniach przedklinicznych, a następnie udokumentowanym i potwierdzonym w szeregu badań klinicznych oraz badań obserwacyjnych uwzględniających zarówno pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych.**

11. Opracowania (badania) wtórne

11.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 opracowania wtórne dotyczące zastosowania desloratadyny oraz innych leków przeciwhistaminowych w populacji pacjentów pediatrycznych, w tym: 1 opracowanie przeglądowe dotyczące leków przeciwhistaminowych stosowanych u dzieci z chorobami alergicznymi [31] oraz 2 opracowania będące raportami odnalezionymi na stronach internetowych agencji *European Medicines Agency* (EMA) dotyczącymi zastosowania desloratadyny u pacjentów pediatrycznych [32] oraz zastosowania desloratadyny zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych wraz z oceną jej właściwości farmakodynamicznych i podsumowaniem wykazywanych efektów klinicznych [33].

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy, zawarte w zidentyfikowanych opracowaniach (badaniach) wtórnych, które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania desloratadyny w analizowanych wskazaniach.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 18.7.).

11.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

W opracowaniu przeglądowym [31] podsumowano dostępne dane kliniczne w odniesieniu do stosowania leków przeciwhistaminowych u pacjentów pediatrycznych. Autorzy artykułu powołują się na fragment dokumentu opracowanego przez agencję EMA będącego wytycznymi w zakresie projektowania i badania nowych produktów leczniczych do stosowania w zapaleniu błony śluzowej nosa i/lub spojówek ("*Guide to the clinical development of medical products for the treatment of rhinoconjunctivitis*"), w którym podkreślono, że w przypadku pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 2 lat, wyniki badań farmakokinetycznych przeprowadzonych przed wprowadzeniem preparatu do obrotu są wystarczające do oszacowania minimalnie efektywnej dawki leku przy założeniu, że wykazywane efekty kliniczne u osób dorosłych lub młodzieży są porównywalne do tych obserwowanych w populacji pediatrycznej. W przypadku dzieci w wieku poniżej 2. roku życia, u których reakcje immunologiczne wydają się być różne od mechanizmów immunologicznych obserwowanych u starszych dzieci wymagane jest przeprowadzenie odrębnych badań klinicznych. Niemniej jednak u dzieci w każdej grupie wiekowej najistotniejszą kwestią pozostaje bezpieczeństwo stosowania leków przeciwhistaminowych, w szczególności określenie ich wpływu na procesy wzrostu.

Leki przeciwhistaminowe należą do najpopularniejszych grup leków u dzieci - stosują je pediatrzy i lekarze rodzinni w wielu sytuacjach klinicznych, choć nie zawsze istnieją wystarczająco silne dowody do ich użycia. Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa leków pierwszej generacji nigdy nie zostały dokładnie zbadane w odniesieniu do populacji pediatrycznej, mimo tego są nadal stosowane u wysokiego odsetka dzieci w różnym wieku i rozpoznaniem różnych chorób o podłożu alergicznym lub schorzeń infekcyjnych. Z kolei, efektywność preparatów przeciwhistaminowych drugiej generacji jest lepiej poznana w wyniku uwzględniania pacjentów pediatrycznych w badaniach klinicznych pozwalających określić optymalne dawkowanie tych leków w określonych grupach wiekowych. W czasie ostatnich 2 dekad przeprowadzono szereg wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających poznanie efektów klinicznych stosowania leków przeciwhistaminowych drugiej generacji i stanowiących udokumentowanie wskazania do ich stosowania u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Z kolei, poziom dowodów naukowych dotyczących zastosowania leków przeciwhistaminowych drugiej generacji w łagodzeniu objawów związanych ze schorzeniami dermatologicznymi takimi jak: atopowe zapalenie skóry lub przewlekła pokrzywka pozostaje nadal dyskusyjny ze względu na relatywnie małą ilość badań klinicznych. Jednocześnie, mimo powszechnego stosowania leków przeciwhistaminowych u dzieci w celu łagodzenia objawów występujących w przebiegu przeziębienia, zapalenia ucha środkowego lub niespecyficznego kaszlu, dostępne dowody naukowe nie uzasadniają stosowania preparatów przeciwhistaminowych w ww. jednostkach chorobowych. W opracowaniu podkreślono także konieczność zwracania uwagi na potencjalne działania niepożądane, jakie mogą wystąpić w czasie przyjmowania przez dziecko leków przeciwhistaminowych, szczególnie w przypadku ich dostępności bez recepty i wskazań lekarskich [31].

Raporty odnalezione na stronach internetowych agencji EMA dotyczyły m.in. wstępnych wyników badania obserwacyjnego przeprowadzonego w populacji pacjentów pediatrycznych [32], a także procedur związanych z rejestracją produktu leczniczego zawierającego desloratadynę, a także podsumowania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny w oparciu o wyniki dostępnych badań klinicznych [33].

Celem badania obserwacyjnego przedstawionego w raporcie [32] była ocena profilu bezpieczeństwa oraz stopnia odpowiedzi na leczenie desloratadyną podawaną w postaci syropu u pacjentów pediatrycznych pochodzenia indonezyjskiego z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Wstępne wyniki niniejszego badania zostały opisane w odrębnym rozdziale analizy klinicznej dotyczącym badań o niższej wiarygodności (por. Rozdz. 18.6., Aneks).

W opracowaniu [33] przedstawiono zagadnienia dotyczące patofizjologii i epidemiologii alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, a także najbardziej istotne dane z zakresu farmakokinetyki oraz właściwości farmakologicznych desloratadyny dostępnej w postaci tabletek powlekanych oraz liofilizowanych w dawce 5 mg oraz syropu w stężeniu 0,5 mg/ml. Przedstawiono ponadto najważniejsze wyniki wszystkich dostępnych badań, zarówno farmakokinetycznych przeprowadzonych wśród zdrowych ochotników, jak badań klinicznych uwzględniających pacjentów z okresowym (sezonowym), jak i przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Wyniki przedstawione w raporcie [33] i oparte na szeregu badań klinicznych wskazują, że desloratadyna stosowana w standardowej dawce wynoszącej 5 mg/dobę w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 roku życia: wykazuje istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną niż placebo w odniesieniu do łagodzenia nosowych i ocznych objawów związanych z okresowym oraz przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa; zmniejsza nasilenie objawów związanych z funkcjonowaniem górnych dróg oddechowych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa ze współistniejącą astmą oskrzelową; u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów istotnie zmniejsza nasilenie świądu skóry, liczbę oraz wielkość bąbli pokrzywkowych; w istotny statystycznie sposób poprawia jakość życia pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a także pacjentów z przewlekłą pokrzywką, tzn. umożliwia normalną aktywność w ciągu dnia i niweluje negatywny wpływ objawów na jakość snu. Ponadto, przeprowadzone badania o charakterze farmakokinetycznym i farmakodynamicznym wykazały, że desloratadyna nie wykazuje istotnych interakcji z cytochromem P450 (CYP3A); nie wykazuje istotnych klinicznie interakcji farmakologicznych z lekami, białkami transportowymi w ścianie jelit oraz z pożywieniem i sokiem grejpfrutowym; nie przenika przez barierę krew-mózg, stąd też nie wykazuje działania sedatywnego, ani nie obniża aktywności psychomotorycznej i funkcji poznawczych pacjentów; nie wykazuje działania antycholinergicznego ani antyserotonergicznego, a także nie wpływa na układ przewodzący serca i nie zaburza prawidłowego odcinka QT w elektrokardiogramie pracy serca.

Co istotne, desloratadyna podawana zarówno w postaci tabletek, jak i syropu charakteryzuje się ogólnie dobrym profilem bezpieczeństwa postulowanym w badaniach I i II fazy oraz udokumentowanym w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, dzieci w wieku powyżej 6. miesiąca życia, jak i osób w starszym wieku, który został potwierdzony w dużych, obserwacyjnych badaniach post-marketingowych.

Wnioski z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych opartych na wynikach wiarygodnych badań klinicznych, jak i badań przedklinicznych wskazują, że **desloratadyna stanowi lek o wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilem bezpieczeństwa, a więc optymalnej**

efektywności klinicznej, także w stopniu porównywalnym do innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, co jest zbieżne z wynikami i wnioskami z bieżącej analizy klinicznej.

12. Badania dotyczące desloratadyny (roztwór doustny) dodatkowo uwzględnione w analizie klinicznej

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono również dodatkowo 2 badania [34], [35] o charakterze farmakokinetycznym przeprowadzone w grupie zdrowych dzieci w wieku: od 6. miesiąca do 2. roku życia, od 2. do 5. lat lub od 6. do 11. lat, których celem było określenie odpowiedniej dawki desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu, a także oszacowanie profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu w tych grupach wiekowych.

Gupta et al., 2006 [34]. Celem otwartego badania [34] była ocena właściwości farmakokinetycznych desloratadyny podawanej u zdrowych dzieci i określenie odpowiedniego dawkowania badanego preparatu u pacjentów pediatrycznych w wieku od 2. do 11. roku życia. Do badań włączono zdrowe dzieci w wieku od 2 do 5 lat ($n=18$) oraz w wieku od 6 do 11 lat ($n=18$), które otrzymały pojedynczą dawkę desloratadyny w postaci syropu doustnego. W niższym przedziale wiekowym zastosowana dawka wynosiła 1,25 mg, natomiast u dzieci w wieku 6-11 lat dawka ta wynosiła 2,5 mg. Okres obserwacji wynosił 4 kolejne dni po podaniu pojedynczej dawki.

Stężenie maksymalne (C_{max}) desloratadyny we krwi obserwowano po 2 godzinach (mediana) od podania preparatu w obu badanych grupach wiekowych. Średnie wartości parametru C_{max} wynosiły 2,28 oraz 2,05 ng/ml, odpowiednio w grupie dzieci w wieku 2-5 lat oraz wieku 6-11 lat. Arytmetyczna wartość okresu półtrwania ($t_{1/2} \pm SD$) wynosiła 16,4 (13,9) oraz 19,4 (15,8) godziny, odpowiednio w młodszej oraz starszej grupie wiekowej. Ekspozycja na działanie desloratadyny była zbliżona w obu grupach wiekowych tj. u młodszych oraz starszych dzieci, a wartość AUC wynosiła odpowiednio: 38,8 oraz 38,2 ng/ml/godzinę.

W trakcie trwania badań w żadnej z grup wiekowych nie raportowano żadnych działań niepożądanych, a także przypadków przedwczesnego wycofania z udziału w badaniu. Analizowane parametry laboratoryjne pozostawały w normie przez cały okres trwania badania. Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie zmian w zakresie ciśnienia tętniczego krwi, tętna oraz temperatury ciała.

Podsumowując, pojedyncza dawka desloratadyny wynosząca 1,25 mg lub 2,5 mg i podana w postaci syropu doustnego była dobrze tolerowana przez dzieci w wieku od 2. do 11. roku życia. Ponadto, stopień ekspozycji na desloratadynę u dzieci wydaje się być porównywalny do tego obserwowanego u osób dorosłych [34].

Gupta et al., 2007 [35]. Celem otwartego badania I fazy [35] było określenie pojedynczej dawki desloratadyny podawanej w postaci syropu u dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 2 lat, która wiązałaby się z uzyskaniem docelowej wartości parametru AUC porównywalnej do wartości

obserwowanej u osób dorosłych przyjmujących desloratadynę w pojedynczej dawce wynoszącej 5 mg. Badanie farmakokinetyczne przeprowadzono w populacji 58 zdrowych dzieci przydzielonych w losowy sposób do 2 grup wiekowych: dzieci od 6 miesiąca życia do 1 roku życia otrzymały desloratadynę w dawce 1,25 ml (0,625 mg), natomiast dzieci w wieku od 1 do 2 roku życia otrzymały desloratadynę w dawce 1,25 mg (2,5 ml).

Wykazano, że współczynnik CL/F (SD) dla desloratadyny definiowany jako klirens leku tj. objętość krwi oczyszczana z leku w jednostce czasu do dostępności biologicznej tj. procentu dawki leku, jaki przechodzi do krążenia ogólnego po pozanaczyniowym podaniu leku wynosił 27,8 (35) l/godzinę w młodszej grupie wiekowej oraz 35,5 (51) l/godzinę u dzieci w starszej grupie wiekowej, podczas gdy w parametr ten u osób dorosłych wynosi 137 (58) l/godzinę. Wartość współczynnika CL/F (dzieci oraz dorośli) wskazała, że dawka desloratadyny wynosząca 1 mg podawana dzieciom w wieku od 6. miesiąca życia do 1. roku życia oraz dawka wynosząca 1,25 mg podawana dzieciom w wieku 1. do 2. roku życia wykazuje efekty farmakokinetyczne porównywalne do desloratadyny podanej w dawce 5 mg u osób dorosłych.

W niniejszej analizie farmakokinetycznej wykazano, że szybkość klirensu desloratadyny była wolniejsza w przypadku dzieci niż u osób dorosłych oraz, że dawka 0,625 mg wydaje się być suboptymalna dla dzieci zarówno w wieku od 6. miesiąca życia do 1. roku życia, jak i wieku od 1 do 2 lat, szczególnie w odniesieniu do wartości C_{max} .

Desloratadyna podawana w postaci syropu była dobrze tolerowana przez dzieci. Wystąpienie działań niepożądanych raportowano u dwóch chłopców otrzymujących desloratadynę w dawce 0,625 mg. W obu przypadkach obserwowane zdarzenia były łagodnie nasilone i nie wymagały dodatkowego leczenia (u 23-miesięcznego dziecka obserwowano luźne stolce, które uznano za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, z kolei u 10-miesięcznego chłopca obserwowano ból związany z ząbkowaniem co nie było związane z udziałem w badaniu). W badaniu nie raportowano żadnych ciężkich ani nieoczekiwanych działań niepożądanych, a także istotnych klinicznie zmian w analizowanych parametrach laboratoryjnych, życiowych oraz wynikach badania EKG.

Podsumowując, desloratadyna w postaci syropu podawana w dawce 1,0 mg oraz 1,25 mg u dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 2. roku życia wykazuje efekty farmakokinetyczne porównywalne do dawki 5 mg rekomendowanej do stosowania u osób dorosłych, stąd też powinna wykazywać analogiczne efekty farmakodynamiczne.

13. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) desloratadyny w postaci roztworu doustnego stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny (podawanych w postaciach płynnych).

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa stanowi zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział przeciwciała (IgE) skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom. Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jako proces zapalny charakteryzuje się takimi objawami jak: wyciek wodnistej wydzieliny, kichanie, blokada nosa, świąd błony śluzowej nosa, a czasem także upośledzenie węchu i smaku oraz objawy alergicznego zapalenia spojówek tj.: łzawienie, przekrwienie i świąd oczu [80], [81]. Chociaż alergiczny nieżyt nosa manifestuje się głównie objawami ze strony nosa, uważany jest obecnie za chorobę ogólnoustrojową, istotnie pogarszającą jakość życia pacjentów poprzez negatywny wpływ objawów na codzienną aktywność, wydolność w pracy oraz nauce, a także jakość snu powodujące potęgowanie uczucia nadmiernego zmęczenia w czasie dnia, uczucia porytowania i zaburzeń koncentracji, co raportuje około 80% osób. U niektórych dzieci rozwija się zespół objawów określany jako *allergic irritability syndrome*, charakteryzujący się wzmożoną drażliwością, nerwowością, napadami gniewu, złości i osłabieniem koncentracji [80], [81]. Dodatkowo, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa związane jest z ryzykiem długoterminowych komplikacji, takich jak: przewlekłe zapalenie zatok, ucha środkowego oraz astma. Nieleczony nieżyt nosa zwiększa liczbę ataków duszności, o połowę zwiększa liczbę hospitalizacji z powodu astmy i utrudnia leczenie, a także zwiększa koszty leczenia tej choroby [80], [82].

Od 2001 roku w ramach projektu ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) realizowanego w ramach współpracy z licznymi towarzystwami i organizacjami alergologicznymi pod patronatem Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wprowadzono nową, obowiązującą aktualnie klasyfikację alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, biorącą pod uwagę kryterium częstości występowania objawów. Dotychczas obowiązujący podział alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa na sezonowy i całoroczny zastąpiono podziałem na: okresowy (zwany dawniej także pyłkowym lub katarciem siennym) oraz przewlekły [80], [83].

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa występuje u około 10-30% populacji (tj. około 500-600 milionów osób), w tym około 25% populacji Europy co powoduje, że **jest** ono **uznawane za najczęstszą chorobę alergiczną świata** [80], [81], [82]. Częstość występowania tego schorzenia jest najmniejsza u dzieci poniżej 5. roku życia, potem gwałtownie wzrasta w okresie wzrastania i

dojrzewania i jest bardzo częstym schorzeniem u osób pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. U 80% chorych objawy pojawiają się przed 20. rokiem życia, ponadto ocenia się, że u dzieci choroba częściej dotyczy chłopców, natomiast u dorosłych występuje jednakowo u obu płci [82]. Częstość występowania chorób alergicznych, w tym także alergicznych nieżytów nosa w populacji polskiej oceniano w badaniu „Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” (ECAP), którego pierwsze wyniki zostały opublikowane w 2009 roku [84]. Na podstawie dostępnych danych wykazano, że **średnia częstość objawów alergicznego nieżytu nosa wynosi 22,5% całej populacji, z czego: 23,6% u dzieci w wieku 6-7 lat; 24,6% u młodzieży w wieku 13-14 lat oraz 21% u osób dorosłych** [84], [91]. **Wyniki te lokują Polskę w grupie krajów o najwyższym stopniu występowania alergii górnych dróg oddechowych.** Celem leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i rozwojowi chorób współistniejących, w tym także astmy oskrzelowej [83], [85].

Drugie z analizowanych wskazań klinicznych czyli **pokrzywka** stanowi niejedolity zespół chorobowy charakteryzujący się nagłym pojawianiem się bąbli pokrzywkowych, którym często towarzyszą objawy obrzęku naczynioruchowego. Zmiany skórne w przebiegu pokrzywki, jak i towarzyszący im świąd czy bolesność w znacznym stopniu wpływają na jakość życia i funkcjonowanie chorych. Nie powodując zagrożenia życia, bywają niedoceniane przez lekarzy, jednak w odczuciu samych chorych znacząco obniżają komfort życia, a także powodują uczucie zmęczenia, trudności w zasypianiu. Każda zmiana widoczna na skórze i wpływająca na wygląd zewnętrzny powoduje również dyskomfort psychiczny i wyzwała reakcje emocjonalne takie jak: gniew, rozdrażnienie, a następnie zaburzenia dotyczące zdrowia psychicznego. Ponad połowa pacjentów z przewlekłą pokrzywką raportuje odczuwalne ograniczenie w codziennej aktywności, a u 75% osób występują problemy ze snem [86], [87].

Pokrzywka należy do schorzeń o złożonej i wieloczynnikowej etiologii oraz patomechanizmie. Formę schorzenia, w przypadku której potwierdzenie obecności czynnika sprawczego okazuje się niemożliwe określa się pokrzywką idiopatyczną, niemniej jednak w przypadku wszystkich rodzajów pokrzywki najistotniejszym mediatorem reakcji alergicznej pozostaje histamina [87]. Pokrzywki jako heterogenna grupa schorzeń stanowią istotny problem kliniczny ponieważ, jak wynika z badań epidemiologicznych dotyczą one aktualnie od 15 do 20% populacji całego świata [90]. **Według danych programu ECAP w grupie przebadanych 4 783 osób, występowanie pokrzywki rozpoznano u 6% dzieci w wieku 6-7 lat, 5% dzieci w wieku 13-14 lat oraz 8% w przypadku dorosłych.** Celem objawowego leczenia pokrzywki jest zmniejszenie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i supresja oddziaływania tych mediatorów na narząd docelowy za pośrednictwem receptorów histaminowych H₁ [88], [89].

Podstawową rolę w terapii chorób alergicznych, takich jak: alergiczne zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekła pokrzywka odgrywają leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, które w odróżnieniu od leków pierwszej generacji nie wykazują powinowactwa do receptorów muskarynowych, serotoninoergicznych, α -adrenergicznych ani dopaminergicznych oraz nie przenikają bariery krew-mózg (lub przenikają w znikomym stopniu). Selektywność oraz brak wpływu na ośrodkowy układ nerwowy pozbawia je efektu sedatywnego oraz antycholinergicznego obserwowanego w przypadku stosowania leków pierwszej generacji. Leki drugiej generacji stosowane są w terapii od ponad dwudziestu lat, a ich działania są dobrze udokumentowane. Najnowszą grupę leków przeciwhistaminowych stanowią preparaty określane w niektórych publikacjach naukowych jako leki trzeciej generacji tj.: desloratadyna, feksofenadyna oraz lewocetyryzyna będące metabolitami lub izomerami leków drugiej generacji, odpowiednio: loratadyny, terfenadyny (wycofana z obrotu z powodu kardiotoxyczności) oraz cetyryzyny. Do leków przeciwhistaminowych trzeciej generacji zalicza się także bilastynę wprowadzoną do leczenia stosunkowo niedawno. Najważniejszym kryterium wyodrębnienia leków przeciwhistaminowych trzeciej generacji są wykazywane przez nie właściwości pozareceptorowe, niemniej jednak w piśmiennictwie naukowym najczęstszą klasyfikacją leków przeciwhistaminowych pozostaje nadal podział na leki pierwszej oraz drugiej generacji [92].

Leki przeciwhistaminowe nowej generacji oprócz antagonizmu w stosunku do receptorów histaminowych H1 i tym samym wpływ na objawy chorób alergicznych wywołanych przez histaminę, wykazują ponadto, działanie pozareceptorowe: przeciwzapalne i immunomodulujące, niezwiązane z blokowaniem receptorów H1, wpływając tym samym na zmniejszenie nasilenia objawów narządowych oraz poprawę ogólnego samopoczucia i jakości życia chorych. Leki te, obok nowoczesnych preparatów glikokortykosteroidów donosowych, stanowią zasadnicze zaplecze terapeutyczne w leczeniu okresowego i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. **Według zaleceń ARIA inhibitory receptora H1 są pierwszą linią leczenia sezonowego alergicznego nieżytu nosa oraz wstępnego leczenia łagodnego/umiarkowanego przewlekłego nieżytu nosa bez dominującej blokady nosa [83], [85]. Ponadto, niesedatywne leki przeciwhistaminowe stanowią standard leczenia farmakologicznego w pokrzywce, gdzie szczególnie istotna jest ich udowodniona skuteczność w terapii przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, w której niemożliwe jest leczenie przyczynowe.** Dodatkowo, w przypadku pacjentów pediatrycznych panel ekspertów EAACI/GA²LEN/EDF/WAO rekomenduje stosowanie analogicznego jak u pacjentów dorosłych sposobu stopniowego zwiększania dawki leku przeciwhistaminowego drugiej generacji dostosowanej do wieku dziecka w przypadku utrzymywania się objawów [89], [90].

Desloratadyna jest selektywnym inhibitorem receptora histaminowego typu H1 drugiej generacji. Stanowi główny metabolit wątrobowy loratadyny i charakteryzuje się szybkim początkiem działania. Ze względu na mało lipofilną cząsteczkę, desloratadyna nie przechodzi przez barierę krew-mózg, nie

oddziałuje na receptory H1 w ośrodkowym układzie nerwowym i dlatego nie wywołuje sedacji i nie wpływa na aktywność psychoruchową. Desloratadyna, poza selektywnym i odwracalnym zahamowaniem receptora H1 wykazuje również dodatkowe pozareceptorowe właściwości przeciwzapalne [92], [93].

W warunkach *in vivo* desloratadyna wykazuje 10-20 razy większe powinowactwo do receptora H1 od swojego macierzystego związku, czyli loratadyny oraz 52-194 razy większe powinowactwo do receptora H1 niż cetyryzyna, feksofenadyna lub ebastyna. Desloratadyna po podaniu doustnym cechuje się dobrym wchłanianiem się z przewodu pokarmowego i dobrą dystrybucją do tkanek, silnym i wybiórczym działaniem wobec obwodowych receptorów H1. Metabolizm desloratadyny nie zależy od wieku i płci pacjentów. Co więcej, przyjmowanie desloratadyny wraz z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie i bioaktywność leku, który nie stanowi substratu dla białka transferowego P. Preparat nie wykazuje istotnych interakcji z lekami hamującymi działanie układu cytochromu P450 (np. antybiotykami makrolidowymi czy lekami przeciwgrzybiczymi z grupy pochodnych azolowych) [18], [19], [93].

Desloratadyna (m.in. produkt leczniczy Hitaxa®) jako jeden z leków przeciwhistaminowych drugiej generacji jest rekomendowany przez ekspertów klinicznych współtworzących projekt *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)* do stosowania jako pierwsza linia terapii sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz jako wstępne leczenie łagodnego/umiarkowanego przewlekłego nieżyty nosa bez dominującej blokady nosa zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci [83], [85]. Desloratadyna jest również zalecana w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez *Dermatology Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum* oraz *World Allergy Organization (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO)* do stosowania w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z pokrzywką [89], [90].

Standardowa, rekomendowana dawka desloratadyny wynosi 5 mg/dobę u osób dorosłych, 2,5 mg/dobę u dzieci w wieku od 6. do 11. roku życia oraz 1,25 mg/dobę u dzieci w wieku od 1. do 5. roku życia [18], [19], [20]. Analizowany produkt leczniczy Hitaxa® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych lub tabletek ulegających rozpuczeniu w jamie ustnej zawierających 5 mg desloratadyny, a także w postaci roztworu doustnego w stężeniu 0,5 mg/ml (stanowiącego przedmiot wniosku refundacyjnego) [33].

Skuteczność desloratadyny w łagodzeniu objawów u pacjentów z chorobami alergicznymi, zwłaszcza w przypadku alergicznego okresowego lub przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa (zmniejszenie

wydzieliny, nasilenia świądu i poczucia blokady nosa oraz ograniczenie towarzyszących objawów ze strony oczu) oraz u chorych z przewlekłą pokrzywką (zmniejszenie świądu, ilości i wielkości bąbli, poprawa jakości snu i funkcjonowania w ciągu dnia) wykazano w szeregu randomizowanych badań klinicznych, których wyniki zostały potwierdzone także w obserwacyjnych badaniach post-marketingowych [33], [75], [76], [77], [78], [79]. Co istotne, w badaniach tych analizowano efekty kliniczne desloratadyny podawanej w postaci tabletek oraz uwzględniono tylko pacjentów dorosłych oraz młodzież w wieku powyżej 12. roku życia. Wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej desloratadyny w postaci roztworu doustnego stosowanego głównie u pacjentów pediatrycznych jest aktualnie ograniczone ze względu na brak wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej analizowanej formy leku. Jedyne dostępne dane o wysokim poziomie wiarygodności dotyczą profilu bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w postaci syropu u pacjentów pediatrycznych, który był oceniany w 3 randomizowanych badaniach klinicznych opisanych w publikacjach [1], [2]. Ponieważ w badaniach [1], [2] desloratadyna podawana była w postaci syropu, a przedmiotem wniosku refundacyjnego jest roztwór doustny, należy podkreślić, że efekty kliniczne stosowania desloratadyny w postaci roztworu doustnego nie były badane w oddzielnych badaniach klinicznych u dzieci [18]. Niemniej jednak stężenie desloratadyny w postaci syropu stosowanego w ww. badaniach klinicznych było takie samo jak stężenie desloratadyny zarejestrowanej jako roztwór doustny (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Hitaxa[®] [18]), zatem te dwie płynne formy leku można traktować równoważnie.

Jak zaznaczono powyżej, wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywki jest aktualnie ograniczone tylko do badań o niższej wiarygodności. Należy jednak podkreślić, że najnowsze dane wskazują, że patofizjologia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki jest bardzo podobna u osób dorosłych oraz u dzieci, z czego wynika zbliżona odpowiedź na leczenie preparatami przeciwhistaminowymi, w tym desloratadyną w różnych grupach wiekowych pacjentów [33]. Wyniki analizy farmakokinetycznej przeprowadzonej w badaniach [34], [35] wykazały, że w celu zapewnienia odpowiednich efektów klinicznych, porównywalnych do efektów wykazywanych przez desloratadynę stosowaną u osób dorosłych, optymalna dawka analizowanego preparatu powinna wynosić: 1,0 mg/dobę dla niemowląt od 6. miesiąca życia do <1. roku życia, 1,25 mg/dobę dla dzieci w wieku $\geq 1.$ lub $\geq 2.$ do 5. roku życia oraz 2,5 mg/dobę w przypadku dzieci w wieku $\geq 6.$ do 11. roku życia.

W oparciu o powyższe wyniki należy wnioskować, że dawki desloratadyny zastosowane w randomizowanych badaniach dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu [1], [2] wykazują analogiczne efekty farmakokinetyczne jak desloratadyna podawana w postaci tabletki w standardowej dawce 5 mg zarejestrowanej u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia. W związku z

powyższym, skuteczność kliniczna desloratadyny udokumentowana w szeregu wiarygodnych badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką można interpolować na populację pacjentów pediatrycznych tj. w wieku poniżej 12. roku życia. W związku z powyższym, wyniki i wnioski z Analizy klinicznej dotyczącej zastosowania produktu leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna, tabletki) opracowanej na zlecenie Wnioskodawcy przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95] wskazujące na wysoką skuteczność kliniczną i dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w standardowej dawce wynoszącej 5 mg/dobę (tabletki) w celu łagodzenia objawów związanych z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną można odnieść do desloratadyny stosowanej w postaci roztworu doustnego, będącej przedmiotem niniejszego opracowania.

Bezpieczeństwo terapii jest bardzo ważnym elementem każdej przewlekle stosowanej terapii, w szczególności jeśli jest ona stosowana u małych dzieci. Wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych opisanych w publikacji [1] wskazały, że terapia desloratadyną podawaną w postaci syropu w dawce 1,25 mg/dobę oraz 2,5 mg/dobę u dzieci w przedziale wiekowym od 2. do 5. lat oraz od 6. do 11. lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną nie wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w porównaniu z placebo. Nie wywierała także istotnego klinicznie wpływu na prawidłową pracę serca. Podobne wyniki raportowano w randomizowanym badaniu klinicznym [2], do którego włączono niemowlęta i małe dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do ≤ 2 lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych. W niniejszym badaniu raportowano, że desloratadyna podawana w postaci syropu w dawce 1,0 mg/dobę lub 1,25 mg/dobę charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa porównywalnym do placebo. Dane odnośnie dobrej lub wręcz bardzo dobrej tolerancji desloratadyny podawanej w postaci syropu u pacjentów pediatrycznych znajdują potwierdzenie w badaniach o niższej wiarygodności [7], [8], [9], [10], [11], które również zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W badaniach klinicznych I fazy zaobserwowano, że niektóre osoby wykazują upośledzoną zdolność do metabolizowania desloratadyny [27]. U 5 dzieci biorących udział w badaniu [34] stwierdzono upośledzony metabolizm desloratadyny (11% dzieci w wieku od 2. do 5. roku życia oraz 17% dzieci w wieku od 6. do 11. lat). Wyniki badań przeprowadzonych w grupie osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku powyżej 12. lat wskazały, że częstość występowania fenotypu tzw. „słabych metabolizerów” (u których stosunek stężenia 3-hydroksydesloratadyny do desloratadyny wynosi $<1.$) wynosi w przybliżeniu 6% populacji ogólnej [27]. Wykazano dodatkowo, że odsetek „słabych metabolizerów” był większy wśród dzieci rasy czarnej (16%) niż u dzieci rasy kaukaskiej (3%). Co istotne, stopień ekspozycji na desloratadynę okazał się być w przybliżeniu 6-krotnie większy w grupie

„słabych metabolizerów” niż u pozostałych osób, natomiast stopień zmniejszenia zdolności do tworzenia się 3-hydroksydesloratadyny był zbliżony u osób dorosłych oraz dzieci otrzymujących adekwatną do wieku dawkę desloratadyny [27], [34]. Dodatkowo, w badaniu [34] nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia działań niepożądanych, także w przypadku 5 dzieci, u których stwierdzono upośledzony metabolizm desloratadyny, co wiąże się ze zwiększoną ekspozycją na podawany preparat. Analogiczne wyniki raportowano w opracowaniu (badaniu) wtórnym [27], w którym podkreślono, że profil bezpieczeństwa desloratadyny podawanej osobom dorosłym, jak i dzieciom z upośledzonym metabolizmem jest porównywalny do placebo pomimo zwiększonej wewnątrzustrojowej ekspozycji na desloratadynę.

Podsumowując, **dobra tolerancja leczenia i niewielkie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pozwala na zastosowanie desloratadyny nie tylko u pacjentów dorosłych, ale także u dzieci już od 6. miesiąca życia.**

Celem niniejszej analizy klinicznej było oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny (w postaci roztworu) względem wybranych komparatorów takich jak: loratadyna, cetyryzyna oraz lewocetyryzyna stosowanych w postaci roztworu doustnego/ syropu w analizowanych wskazaniach. Niemniej jednak w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, w których oceniano efekty kliniczne zastosowania desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) w bezpośrednim porównaniu do loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (podawanych w postaciach płynnych).

W ramach niniejszej analizy możliwe okazało się przeprowadzenie porównania pośredniego tylko w zakresie profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) z lewocetyryzną (roztwór doustny) u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Z kolei odnalezione, nieliczne badania klinicznie potencjalnie przydatne do porównania pośredniego desloratadyny (syrop) z loratadyną (syrop) oraz cetyryzyną (syrop/ roztwór doustny) nie były wystarczająco homogeniczne względem siebie, aby móc przeprowadzić takie porównanie. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono wyniki odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (desloratadyna) i wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych; loratadyna, cetyryzyna) stosowanych w postaci roztworu doustnego/ syropu w analizowanych wskazaniach [3], [4], [5]. Zestawienie danych przedstawiono również w odniesieniu do jedyne go zidentyfikowanego, randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewocetyryzyny (roztwór doustny) i wykorzystanego do porównania pośredniego z desloratadyną [6], ponieważ możliwości przeprowadzenia tego porównania były ograniczone do oceny tylko 5 punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa obu leków (desloratadyna w postaci syropu vs lewocetyryzyna w

postaci roztworu doustnego). Postępowanie takie jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66], które mówi o konieczności przeprowadzenia porównania – zestawienia danych odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii oraz uwzględnionych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego i pośredniego ich porównania.

Zarówno brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę (roztwór doustny/ syrop) z wybranymi komparatorami, jak i brak wystarczająco homogenicznych badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego, uniemożliwiają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej pomiędzy stosowanymi terapiami, w szczególności pomiędzy desloratadyną a loratadyną i cetyryzyną. Z kolei, ograniczone wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazały na zbliżony profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) stosowanych w dawkach zarejestrowanych [18], [63] w populacji pacjentów w wieku od 1.-2. roku życia do 5. lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Ponadto, jak podkreślono w Stanowisku Rady Konsultacyjnej przy AOTM nr 5/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 roku, w którym rekomendowane jest finansowanie desloratadyny (roztwór doustny) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych określenie wartości różnic pomiędzy analizowaną technologią wnioskowaną oraz wybranymi komparatorami w praktyce kliniczne jest trudne do oszacowania [94], czego dowodem mogą być również wnioski z niniejszej analizy klinicznej.

Z uwagi na wykazaną w badaniach [34], [35] biorównoważność desloratadyny w postaci roztworu doustnego/ syropu oraz tabletek, podawanych w odpowiednich, dostosowanych do wieku dawkach dobowych, można odnieść się do wyników przedstawionych w Analizie klinicznej dotyczącej zastosowania produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, tabletki) opracowanej na zlecenie Wnioskodawcy przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95]. W ww. opracowaniu, podobnie jak w bieżącej analizie nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie efektów klinicznych desloratadyny względem loratadyny oraz cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Odnaleziono natomiast randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w standardowych dawkach 5 mg/dobę w analizowanych wskazaniach klinicznych. Jak podkreślono w opracowaniu [95] mimo ograniczeń związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego badanego preparatu z innymi lekami przeciwhistaminowymi drugiej generacji, takimi jak loratadyna oraz cetyryzyna oraz ograniczeń wynikających z metod

przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania desloratadyny z lewocetyryzyną można wnioskować o zbliżonej skuteczności klinicznej analizowanych preparatów. Jednocześnie wykazano, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek lub określonych działań niepożądanych w trakcie leczenia desloratadyną w dawce 5 mg/dobę było podobne, jak w przypadku stosowania loratadyny oraz cetyryzyny stosowanych w dawce 10 mg/dobę lub lewocetyryzyny w dawce 5 mg/dobę w analizowanych wskazaniach klinicznych u pacjentów dorosłych. W niniejszej analizie klinicznej w ramach porównania pośredniego wykazano już zbliżony profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) stosowanych w odpowiednich, zarejestrowanych dawkach dobowych u pacjentów w wieku od 1.-2. roku życia do 5. lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, a w oparciu o wyniki Analizy klinicznej [95] można wnioskować, że desloratadyna stosowana również u pacjentów pediatrycznych wykazuje porównywalną do lewocetyryzyny skuteczność kliniczną oraz zbliżone efekty kliniczne względem loratadyny oraz cetyryzyny.

Wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, potencjalnie przydatne do porównania pośredniego, dotyczące zarówno oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop), jak i skuteczności klinicznej i/lub profilu bezpieczeństwa wybranych refundowanych technologii opcjonalnych tj. loratadyny (syrop), cetyryzyny (syrop/roztwór doustny) oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) zostały przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby wraz z podaniem informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji, dzięki czemu w zdecydowanej większości uzyskały 3 punkty w skali *Jadad* [1], [3], [6]. Wyższą ocenę tj. 4 punkty w skali *Jadad* otrzymało badanie [2] (dotyczące desloratadyny w postaci syropu) ze względu na podanie w publikacji opisu metody randomizacji oraz badanie [4] (dotyczące cetyryzyny w postaci syropu) ze względu na podany w publikacji opis metody zamaskowania próby. Jakość wyników raportowanych w badaniach [1], [2], [3], [4], [6] przeprowadzonych z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem została oceniona wysoko (co oznacza, że dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji). Wiarygodność badania klinicznego [5] dotyczącego zastosowania cetyryzyny w postaci roztworu doustnego była niemożliwa do oszacowania zarówno w skali *Jadad*, jak i GRADE ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji, niemniej jednak w oparciu o dostępny abstrakt wiadomo jest, że zostało ono przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby. Ponadto, randomizowane badania kliniczne włączone do niniejszej analizy i porównujące bezpośrednio profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) z placebo [1], [2], jak i badania porównujące profil bezpieczeństwa lewocetyryzyny (roztwór doustny) względem placebo opisane w referencji [6], zaprojektowane zostały jako badanie *non-inferiority*, co predysponuje do wykazania, że analizowana interwencja (desloratadyna), podobnie jak refundowana technologia opcjonalna (lewocetyryzyna) są nie gorsze niż placebo w zakresie profilu bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub

przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Z kolei, randomizowane badania kliniczne dotyczące pozostałych komparatorów [3], [4], [5] zostały zaprojektowane jako badania *superiority*, co predysponuje do wykazania, że loratadyna (syrop) oraz cetyryzyna (syrop/roztwór doustny) są bardziej skuteczne i bezpieczne niż placebo u pacjentów pediatrycznych z przewlekłym (całorocznym), jak i okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Wiarygodność zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności [7], [8], [9], [10], [11], w których oceniano efekty kliniczne zastosowania desloratadyny w postaci syropu nie mogła być oszacowana za pomocą skali NOS, ponieważ zostały one przeprowadzone bez grupy kontrolnej (w przypadku badań tego rodzaju nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności). Jakość wyników ww. badań, za wyjątkiem badania [9] została oceniona nisko ze względu na brak randomizacji i grup kontrolnych, ale także brak publikacji tych badań w postaci pełnych tekstów (wyniki przedstawiono w oparciu o abstrakt [7] oraz dane z rejestru badań klinicznych [8], [10], [11]).

Reprezentatywność interwencji w badaniach klinicznych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy **oceniono jako dobrą**. Dawki desloratadyny zastosowane u pacjentów pediatrycznych biorących udział w badaniach klinicznych opisanych w publikacji [1] są zgodne z dawkami zarejestrowanymi dla obu przedziałów wiekowych i wynoszą odpowiednio: 1,25 mg/dobę u dzieci w wieku od 1. do 5. roku życia oraz 2,5 mg/dobę w przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat [18]. Wyniki uwzględnione w porównaniu pośrednim profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) oparte były na badaniach, w których zastosowano odpowiednie dawki preparatów, zarejestrowane do stosowania u dzieci w określonej grupie wiekowej (od 1-2. roku życia do 5 lat) [1], [6]. Dla desloratadyny była to dawka 1,25 mg/dobę, natomiast w przypadku lewocetyryzyny dawka ta wynosiła 1,25 mg/2x dobę, co pozostaje zgodne z danymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® (roztwór doustny) [18] oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego Xyzal® (roztwór doustny) [63]. Jak zaznaczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® (roztwór doustny) [18] skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania badanego produktu leczniczego u dzieci poniżej 1. roku życia nie została określona. Niemniej jednak w randomizowanym badaniu klinicznym [2] obserwowano dobry, akceptowalny profil bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w postaci syropu w dawce 1,0 mg/dobę u niemowląt w wieku powyżej 6. miesiąca życia do 1. roku życia. Dodatkowo, w badaniach klinicznych [1], [2] desloratadyna podawana była w postaci syropu (0,5 mg/ml), a analizowaną interwencję wnioskowaną stanowi roztwór doustny, niemniej jednak zgodnie z ChPL Hitaxa® [18] stężenie desloratadyny w postaci zarejestrowanego roztworu doustnego wynosi 0,5 mg/ml, a więc tyle samo co stężenie syropu podawanego w badaniach, stąd też obie formy leku można uznać za równoważne [1], [2]. Ponadto, w ChPL Hitaxa® (roztwór doustny) [18] podkreślono, że efekty kliniczne desloratadyny w postaci roztworu doustnego nie były badane w oddzielnych badaniach klinicznych u dzieci. Forma lewocetyryzyny zastosowana w badaniach

opisanych w publikacji [6] (roztwór doustny podawany w formie kropli) była zgodna z zarejestrowaną postacią leku [63]. We wszystkich badaniach o niższej wiarygodności uwzględnionych w niniejszej analizie desloratadyna (syrop) podawana była w dawkach dostosowanych do wieku pacjentów oraz zgodnych z dawkami zarejestrowanymi do stosowania w określonym przedziale wiekowym. W badaniu klinicznym [3] loratadynę (syrop) zastosowano u pacjentów pediatrycznych zgodnie z dawkowaniem wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Claritine® [61] dla tej grupy wiekowej. Analogicznie postępowano w przypadku podawania cetyryzyny (syrop/ roztwór doustny) u pacjentów pediatrycznych włączonych do badań klinicznych [4], [5]. Dodatkowo w badaniu [4] poza cetyryzyną w dawce 10 mg/dobę podawaną u dzieci w wieku od 6. do 11. lat, co pozostaje zgodne ze wskazaniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zyrtec® (roztwór doustny) [62] analizowano także efekty kliniczne cetyryzyny w dawce 5 mg/dobę. Jak wskazały wyniki badania [4] dawka 5 mg cetyryzyny okazała się być suboptymalna u pacjentów w wieku powyżej 6. roku życia. Ponadto, należy podkreślić, że postać loratadyny zastosowana w badaniu [3] jest zgodna z zarejestrowaną formą leku (syrop 1 mg/ml) [61]. Z kolei, w badaniu [4] cetyryzynę podawano w formie syropu (1 mg/ml), choć postacią zarejestrowaną, zgodnie z ChPL Zyrtec® jest roztwór doustny (1 mg/ml) [62], z kolei w badaniu [5] cetyryzynę w dawce 5 mg podawano w postaci kropli z roztworu doustnego o stężeniu 10 mg/ml.

Reprezentatywność populacji poddanej ocenie w referencyjnych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy klinicznej w stosunku do populacji docelowej, która może odnieść największe korzyści ze stawania desloratadyny należy określić jako dobrą.

W badaniach klinicznych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) [1], jak i lewocetyryzyny (roztwór doustny) [6] uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, co w pełni odpowiada wskazaniom rejestracyjnym dla obu porównywanych preparatów [18], [63]. Niemniej jednak w ww. badaniach wyniki dotyczące zastosowania badanych preparatów przedstawiono łącznie, bez wyodrębniania grup pacjentów z określonym rozpoznaniem klinicznym. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że w ww. badaniach oceniano wyłącznie profil bezpieczeństwa desloratadyny lub lewocetyryzyny, a w takim przypadku określenie rozpoznania klinicznego nie ma znaczenia dla badanej tolerancji zastosowanego leczenia. Dodatkowo, w badaniu klinicznym [2] również dotyczącym oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) względem placebo uwzględniono pacjentów bez określonego rozpoznania klinicznego, a jedynie ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych z powodu występowania w wywiadzie alergicznych objawów nosowych, ocznych lub/i skórnych. Należy tu także wskazać na Charakterystykę Produktu Leczniczego Hitaxa® (roztwór doustny), w której podkreślono, że większość przypadków zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku poniżej 2. lat jest spowodowana zakażeniem, a odróżnienie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od innych postaci zapalenia błony śluzowej nosa jest szczególnie trudne u dzieci w tej grupie wiekowej [18]. W

badaniach o niższej wiarygodności efekty kliniczne desloratadyny analizowano ponadto w populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [7], przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [8], jak i łącznie u pacjentów z okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [9]. W nieopublikowanych badaniach obserwacyjnych [10], [11], analogicznie jak w randomizowanym badaniu [1] uwzględniono pacjentów pediatrycznych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Tym samym, aktualnie brak jest jakichkolwiek dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną desloratadyny stosowanej w postaci roztworu doustnego/ syropu w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką. Należy jednocześnie podkreślić, że skuteczność kliniczną desloratadyny w postaci tabletek analizowano w badaniach przeprowadzonych u pacjentów dorosłych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, którą potraktowano jako kliniczny model zaburzeń o charakterze pokrzywki (ze względu na podobną patofizjologię leżącą u podłoża tych stanów, niezależnie od ich etiologii, a także ze względu na możliwość łatwiejszej kwalifikacji prospektywnej przewlekle chorych pacjentów). Z uwagi na fakt, że uwalnianie histaminy jest czynnikiem, który powoduje wystąpienie wszystkich chorób pokrzywkowych, można oczekiwać, że desloratadyna będzie skuteczna w łagodzeniu objawów innych rodzajów pokrzywek, nie tylko przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, zgodnie z klinicznymi zaleceniami [18], [19]. Ponadto, w oparciu o postulowaną równoważność desloratadyny podawanej w standardowych dawkach w postaci tabletek i roztworu doustnego/ syropu oraz wyniki przedstawione w Analizie klinicznej dotyczącej produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, tabletki) opracowanej na zlecenie Wnioskodawcy przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95] można wnioskować, że desloratadyna w postaci roztworu doustnego/ syropu jest równie skuteczna w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką występującą u dzieci, jak w przypadku pacjentów dorosłych.

Również w przypadku wybranych komparatorów niemożliwe było określenie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w postaci roztworu doustnego/ syropu w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką. Dostępne badania kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie dotyczyły zastosowania loratadyny w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa indukowanym alergenami roztoczy kurzu domowego, co wskazuje na przewlekły charakter schorzenia [3] oraz zastosowania cetyryzyny w okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa [4], [5], [12]. Należy wspomnieć, że efekty kliniczne zastosowania cetyryzyny oraz lewocetyryzyny w celu łagodzenia objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u pacjentów pediatrycznych oceniano w badaniu [39], podobnie jak efekty kliniczne lewocetyryzyny u dzieci z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa analizowano w badaniu [38], niemniej jednak badania te dotyczą zastosowania ww. preparatów podawanych w odpowiedniej dawce w postaci tabletek.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Claritine® [61] dobową dawką loratadyny zalecaną do stosowania u dzieci w wieku od 2. do 12. lat i wadze powyżej 30 kg jest taka sama jak dobową dawką zarejestrowaną do stosowania u młodzieży powyżej 12. roku życia oraz dorosłych i wynosi 10 mg/dobę, zarówno w przypadku tabletek, jak i syropu. Z kolei, zalecana dobową dawką cetyryzyny do stosowania u dzieci w wieku od 6. do 12. lat (na podstawie ChPL Zyrtec® [62]) wynosi 10 mg (5 mg/ 2x dobę), podobnie jak zalecana dobową dawką do stosowania u dorosłych i młodzieży powyżej 12. roku życia (10 mg/dobę). W związku z powyższym, można wnioskować, że efekty kliniczne stosowania loratadyny oraz cetyryzyny w postaci tabletek i raportowane w badaniach klinicznych uwzględniających pacjentów w wieku powyżej 12 lat z przewlekłą pokrzywką będą analogiczne w populacji pacjentów pediatrycznych stosujących ww. preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu w takiej samej dobowej dawce jak w przypadku stosowania tabletek. Podobnie jest w przypadku lewocetyryzyny, której standardowa, zalecana dawka wynosi 5 mg/dobę, zarówno u pacjentów dorosłych stosujących preparat w postaci tabletek (1 tabletkę na dobę), jak i u pacjentów pediatrycznych w wieku 6-12 lat przyjmujących lewocetyryzynę w postaci roztworu doustnego (10 ml na dobę) [63]. Stąd też wyniki przeprowadzonych badań dotyczących oceny skuteczności klinicznej lewocetyryzyny stosowanej w postaci tabletek w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką można byłoby ekstrapolować na populację dzieci w wieku powyżej 6. roku życia z rozpoznaniem pokrzywki. Jednocześnie trzeba podkreślić, że w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych [61], [62], [63] nie podano informacji w zakresie biorównoważności tabletek oraz roztworów doustnych/ syropów zawierających odpowiednio: loratadynę, cetyryzynę i lewocetyryzynę.

W badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, i których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) m.in.: ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ale także zmiany nasilenia określonych objawów nosowych i ocznych mierzonych w specyficznych skalach. W przypadku badań klinicznych dotyczących zarówno desloratadyny, jak i wybranych komparatorów, takich jak loratadyna lub lewocetyryzyna nie oceniano zmian jakości życia dzieci wynikających z występowania objawów alergicznych, a następnie zastosowanego leczenia. Jedynie w nierandomizowanym badaniu [12] oceniano wpływ leczenia cetyryzyną (w postaci syropu) na jakość życia pacjentów w wieku 6-11 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa. Jednakże w oparciu o wyniki wiarygodnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne stosowania desloratadyny u pacjentów dorosłych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [76], [77] lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [78], [79], a także wyniki szeregu innych badań przedstawionych w Analizie klinicznej opracowanej na zlecenie Wnioskodawcy przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95] można wnioskować, że zmniejszenie nasilenia objawów alergicznych w wyniku zastosowanego leczenia wiąże się z istotną klinicznie

poprawą jakości życia również w przypadku pacjentów pediatrycznych przyjmujących desloratadynę w postaci roztworu doustnego/ syropu.

Upośledzenie jakości życia pacjentów jest istotną kwestią w przebiegu chorób alergicznych mających najczęściej charakter przewlekły lub nawracający. Ze względu na uciążliwe objawy fizyczne wpływające na pogorszenie jakości życia, ważne jest szybkie i długotrwałe zniesienie lub zmniejszenie nasilenia występujących objawów. Jednym z leków przeciwhistaminowych, niewykazującym działania sedatywnego i mogącym spełniać oczekiwania pacjentów leczonych farmakologicznie jest desloratadyna. **Właściwości farmakologiczne preparatu, w tym wykazywane, dodatkowe efekty przeciwzapalne oraz długi okres przeciwhistaminowego działania desloratadyny umożliwiające wygodny sposób stosowanie preparatu tj. raz na dobę zapewnia jednocześnie dobrą tolerancję terapii oraz optymalną kontrolę objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.**

Jak podkreślono w publikacji [3] doświadczenia z praktyki klinicznej wskazują, że podawanie leków w postaci tabletek u pacjentów pediatrycznych, także u dzieci w wieku szkolnym wiąże się ze słabym stosowaniem się do zaleceń lekarskich (ang. *non-compliance*). Z kolei, przyjmowanie preparatu w formie syropu/roztworu doustnego jest zarówno wygodne dla rodziców, jak i bardziej akceptowane również przez młodsze dzieci. W badaniu ankietowym przeprowadzonym w 4 państwach w Europie analizowano stosunek rodziców dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką w odniesieniu do nowych produktów zawierające desloratadynę w postaci syropu bez cukru i barwników oraz tabletek rozpuszczalnych w jamie ustnej [57]. Badanie ankietowe składało się z 22 pytań dotyczących: stopnia nasilenia objawów alergicznych, preparatów aktualnie stosowanych w łagodzenia objawów alergicznych, ich formulacji oraz marki, a także stopnia zadowolenia z efektywności aktualnie stosowanych leków przeciwalergicznych. Respondenci tj. rodzice dzieci z chorobami alergicznymi byli ogólnie skłonni do zastosowania u dzieci nowych formulacji zawierających desloratadynę tj. syropu bez dodatku cukru oraz barwników, a także tabletek ulegających rozpuszczeniu w jamie. Co najmniej połowa ankietowanych rodziców wyraziła chęć wypróbowania przedstawianych produktów stanowiących alternatywę do podawania leku przeciwhistaminowego w postaci tabletek.

Wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej skłaniają do uznania desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu w zakresie dawek 1,0-2,5 mg/dobę za preparat bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów pediatrycznych. W randomizowanych badaniach klinicznych **profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) był zbliżony do placebo, co dodatkowo zwiększa współczynnik korzyści do ryzyka w przypadku stosowania analizowanego preparatu w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Ponadto dane z badań obserwacyjnych**

bez grupy kontrolnej wskazują na dobrą skuteczność desloratadyny (syrop) w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym) oraz przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną u pacjentów pediatrycznym w wieku od 6. miesiąca życia do 12 lat.

Pomimo braku wiarygodnych badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu u dzieci w wieku poniżej 12. roku życia, **w oparciu o wiedzę dotyczącą patofizjologii alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki oraz wyniki badań I fazy wskazujących na zbliżone efekty farmakokinetyczne wykazywane przez desloratadynę podawaną zarówno w postaci roztworu doustnego/syropu u dzieci, jak i w postaci tabletek podawanych w odpowiednio większej dawce osobom dorosłym można wnioskować, że skuteczność kliniczna desloratadyny udokumentowana w szeregu wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką będzie równie wysoka w populacji pacjentów pediatrycznych.**

Z kolei, brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę (roztwór doustny/ syrop) z wybranymi komparatorami: loratadyną, cetyryzyną oraz lewocetyryzyną (podawanymi w płynnych postaciach), a także brak wystarczająco homogenicznych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, utrudniają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej pomiędzy stosowanymi terapiami, w szczególności pomiędzy desloratadyną a loratadyną i cetyryzyną. Natomiast ograniczone **wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na porównywalny zbliżony profil bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w dawkach zarejestrowanych w populacji pacjentów w wieku od 1-2 do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.**

Wiarygodne oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny względem loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w postaci roztworu doustnego/ syropu w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej uzależnione jest od zaprojektowania i przeprowadzenia w najbliższej przyszłości badań klinicznych o odpowiedniej jakości metodologicznej umożliwiających taką ocenę efektów klinicznych analizowanych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji.

14. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy

Porównanie bezpośrednie

1. Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak zidentyfikowania jakichkolwiek randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny (w postaci roztworu doustnego) w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami tj. z loratadyną, cetyryzyną lub lewocetyryzyną (preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu) stosowanymi w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

2. Zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne [1], [2], w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny podawanej pacjentom pediatrycznym w postaci syropu o stężeniu 0,5 mg/ml, natomiast przedmiotem niniejszego opracowania jest desloratadyna w postaci roztworu doustnego. Niemniej jednak, jak zaznaczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® [18] efekty kliniczne desloratadyny w postaci roztworu doustnego nie były badane w oddzielnych badaniach klinicznych u dzieci, natomiast stężenie desloratadyny w syropie podawanym w odnalezionych badaniach RCT było takie samo, jak w przypadku zarejestrowanej płynnej postaci desloratadyny tj. roztworu doustnego 0,5 mg/ml [18]. W związku z powyższym obie płynne postaci analizowanego preparatu (roztwór doustny oraz syrop) można uznać za równoważne. Należy także podkreślić, że we wszystkich zidentyfikowanych badaniach o niższej wiarygodności również zastosowano desloratadynę w postaci syropu [7], [8], [9], [10], [11].

Porównanie pośrednie/ zestawienie

3. Ze względu na brak możliwości wiarygodnego, bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny (w postaci roztworu doustnego/ syropu) z loratadyną, cetyryzyną oraz lewocetyryzyną (w postaci roztworu doustnego/ syropu) stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką podjęto próbę przeprowadzenia porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora/ wspólnych komparatorów.

4. Zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne potencjalnie przydatne do porównania pośredniego efektów klinicznych desloratadyny względem komparatorów, niemniej jednak analiza heterogeniczności odnalezionych badań klinicznych wskazała na różnice uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego desloratadyny (w postaci roztworu doustnego/ syropu) z loratadyną oraz cetyryzyną (w postaci roztworu doustnego/ syropu). Różnice te dotyczyły przede wszystkim rozpoznania klinicznego w analizowanych populacjach pacjentów

pediatrycznych, a także w mniejszym stopniu - wieku pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych.

5. Potencjalne porównanie pośrednie mogło dotyczyć jedynie profilu bezpieczeństwa, ponieważ nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych, a także badań o niższej wiarygodności przeprowadzonych w grupą kontrolną, w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu w analizowanych wskazaniach. Ponadto, niemożliwe okazało się oszacowanie profilu bezpieczeństwa desloratadyny oddzielnie w populacji pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i oddzielnie w przypadku pacjentów z pokrzywką, gdyż jedyne zidentyfikowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównywano profil bezpieczeństwa desloratadyny z placebo zostały przeprowadzone w populacji pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (nie określono o jakim charakterze: okresowym [sezonowym] czy przewlekłym [całorocznym]) lub rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, a wyniki przedstawiono łącznie dla obu wskazań.

6. Odnaleziono randomizowane badania kliniczne opisane w dwóch publikacjach [1], [6], na podstawie których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny z lewocetyryzyną stosowanych w postaci roztworu doustnego/ syropu przez okres 14 dni u pacjentów w wieku od 1-2 roku życia do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Porównanie pośrednie było możliwe tylko w przypadku 5 wspólnych punktów końcowych dotyczących ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, gorączki, infekcji wirusowych, zapalenia ucha środkowego oraz wysypki skórnej. Należy jednocześnie podkreślić, że w niniejszym porównaniu pośrednim uwzględniono pacjentów w wieku od 2. do 5. roku życia z badania [1] oraz w wieku od 1. do 5. roku życia z badania [6], a więc porównywane populacje nie pokrywały się w pełni w zakresie przedziału wiekowego badanych dzieci.

7. W celu umożliwienia zestawienia wyników profilu bezpieczeństwa desloratadyny, loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (jak również przedstawienia wyników z zakresu skuteczności klinicznej dla komparatorów) zdecydowano się na zaprezentowanie wyników odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz refundowanych technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic. Postępowanie takie jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66], które mówi o konieczności przeprowadzenia porównania – zestawienia danych odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii oraz uwzględnionych komparatorów – technologii opcjonalnych w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego i pośredniego ich porównania.

8. Zidentyfikowano 2 artykuły referencyjne [1], [2] dotyczące randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów pediatrycznych, w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w postaci syropu w bezpośrednim porównaniu do placebo. Ponieważ badania kliniczne opisane w publikacji [1] dotyczyły pacjentów w wieku od 2. do 11. lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, a do badania klinicznego [2] włączono pacjentów w wieku od 6. miesiąca życia do 2 lat bez określonego rozpoznania klinicznego lecz ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych niemożliwe było przeprowadzenie meta-analizy wyników ww. badań klinicznych, a także uwzględnienie obu badań w porównaniu pośrednim z lewocetyryzyną.

9. W wyniku wyszukiwania badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa loratadyny podawanej w postaci syropu u pacjentów pediatrycznych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [3].

10. W wyniku wyszukiwania badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny (roztwór doustny/ syrop) z placebo u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [4], [5]. Jednocześnie, wyniki badania [5] przedstawiono w oparciu o dane z abstraktu ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu.

11. Ze względu na brak odnalezienia jakichkolwiek badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności niemożliwe jest oszacowanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa loratadyny oraz cetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.

12. Analogicznie jak w przypadku desloratadyny, nie zidentyfikowano żadnych kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną lewocetyryzyny podawanej w postaci roztworu doustnego/syropu w analizowanych wskazaniach; odnaleziono jedynie 2 randomizowane badania kliniczne opisane w 1 publikacji [6] dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa lewocetyryzyny w bezpośrednim porównaniu do placebo u pacjentów pediatrycznych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (łącznie).

13. Podsumowując, ze względu na bardzo małą liczbę dostępnych badań klinicznych porównanie/ zestawienie efektów klinicznych interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu) możliwe było tylko w przypadku:

- profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora oraz osobno dla każdej z substancji w ramach zestawienia danych),
- skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa loratadyny względem placebo u pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w ramach zestawienia danych),
- skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa cetyryzyny względem placebo u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w ramach zestawienia danych).

14. W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie

1. W odnalezionych, randomizowanych badaniach klinicznych porównujących bezpośrednio profil bezpieczeństwa desloratadyny (w postaci syropu) z placebo opisanych w publikacji [1] nie przedstawiono danych dotyczących odsetka pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i odsetka pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Wyniki przedstawiono łącznie dla całej badanej populacji pacjentów pediatrycznych bez podziału na rozpoznanie.

2. Do randomizowanego badania klinicznego [2] włączono pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych, u których raportowano wystąpienie określonych objawów nosowych/ ocznych i skórnych w wywiadzie, lecz nie przedstawiono informacji dotyczących określonego rozpoznania klinicznego.

3. W żadnym z odnalezionych randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny (w postaci syropu) [1], [2] nie oceniano skuteczności klinicznej analizowanego preparatu. Skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w postaci syropu oceniano jedynie w zidentyfikowanych badaniach o niższej wiarygodności. Brak wiarygodnych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny w analizowanych wskazaniach u pacjentów pediatrycznych podkreślono także w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa[®] (roztwór doustny) [18].

4. Spośród 5 zidentyfikowanych badań klinicznych o niższej wiarygodności, wszystkie zostały przeprowadzone bez grupy kontrolnej. W 4 badaniach [7], [8], [9], [11] oceniano zarówno skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny, natomiast w 1 badaniu [10] analizowano tylko bezpieczeństwo stosowania analizowanego preparatu. Co istotne, tylko 1 badanie kliniczne [9] zostało opublikowane w postaci pełnego tekstu, natomiast 1 badanie dostępne było tylko w postaci abstraktu [7], a wyniki trzech pozostałych badań obserwacyjnych (o statusie badań zakończonych) przedstawiono w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych [8], [10], [11] (www.clinicaltrials.gov). Należy zaznaczyć, że wartość dowodowa danych pochodzących z rejestru badań klinicznych czy abstraktów konferencyjnych jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. Co więcej, badania [7], [8], [9] dotyczyły pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, natomiast badania [10], [11] – pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (łącznie). Nie zidentyfikowano natomiast badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne desloratadyny stosowanej wyłącznie w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.

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.

5. Badanie [5] dotyczące zastosowania cetyryzyny w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa 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.

6. Spośród 5 badań nieopublikowanych (bez dostępu do wstępnych wyników) zidentyfikowanych na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov), odnaleziono 2 badania przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w których porównywano desloratadynę oraz cetyryzyną podanych w postaci syropu w pojedynczej dawce [14], [15], niemniej jednak badania te dotyczyły tylko określenia preferencji dzieci w zakresie smaku porównywanych syropów zawierających leki przeciwhistaminowe. Nie zidentyfikowano żadnych innych badań nieopublikowanych przeprowadzonych z grupą kontrolną, w których oceniano efekty kliniczne desloratadyny względem wybranych technologii opcjonalnych stosowanych w analizowanych wskazaniach, ponadto 1 badanie bez grupy kontrolnej [16] dotyczyło zastosowania desloratadyny we wskazaniu innym niż zarejestrowane tj. łagodzenia objawów związanych z atopowym zapaleniem skóry.

7. Liczebność pacjentów, którzy zostali włączeni do badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej była relatywnie niska. W przypadku desloratadyny, za wyjątkiem badania [2], do którego włączono 131 pacjentów otrzymujących desloratadynę, w grupach badanych randomizowanych badań opisanych w publikacji [1] uwzględniono odpowiednio: 55 oraz 60 pacjentów pediatrycznych. W badaniu [3] analizowano jedynie 22 pacjentów otrzymujących loratadynę, natomiast w badaniu klinicznym [4] liczba pacjentów poddanych aktywnemu leczeniu cetyryzyną w dawce 5 lub 10 mg/dobę wynosiła odpowiednio: 69 oraz 70, z kolei całkowita liczba pacjentów włączonych do badania [5] wynosiła 107. Grupy badane, w których podawano lewocetyryzynę [6] liczyły odpowiednio: 45 oraz 114 pacjentów pediatrycznych. Z kolei, całkowita liczebność analizowanej populacji wynosiła ≤ 100 w przypadku 2 badań o niższej wiarygodności [7], [10].

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.

15. Wnioski końcowe

1. Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w porównaniu do wybranych refundowanych technologii opcjonalnych (komparatorów), takich jak: loratadyna, cetyryzyna i lewocetyryzyna (podawanych w postaciach płynnych).

2. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych artykułów referencyjnych dotyczących randomizowanych, jak i nierandomizowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny (podawanych w postaciach płynnych) i stosowanych w analizowanych wskazaniach. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich pomiędzy desloratadyną i jej komparatorami stosowanymi w analizowanych wskazaniach podjęto próbę identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

3. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 2 publikacjach [1], [2], w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w postaci syropu w bezpośrednim porównaniu z placebo. W uwzględnionych badaniach desloratadyna (syrop) była podawana w dawkach: 1,0 mg; 1,25 mg lub 2,5 mg/dobę, co jest zgodne z dawkowaniem preparatu zależnie od wieku pacjentów przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa[®] [18] (za wyjątkiem dawki 1,0 mg/dobę podawanej niemowlętom w wieku od 6. do 12. miesiąca życia w badaniu [2]). Uwzględnione badania dotyczyły oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) względem placebo w takich populacjach jak: dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [1] oraz dzieci ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych, ale bez określonego rozpoznania klinicznego [2]. Warto również zaznaczyć, że skuteczność desloratadyny w postaci roztworu doustnego nie była badana w oddzielnych randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci (nie prowadzono takich badań). Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Hitaxa[®], bezpieczeństwo stosowania desloratadyny w postaci roztworu doustnego można ponadto, uznać za równoważne z bezpieczeństwem desloratadyny w postaci syropu (wyniki 3 badań RCT uwzględnionych w ramach niniejszej analizy), ponieważ zawiera on takie samo stężenie tej substancji czynnej jak roztwór doustny [18].

W związku z powyższym potencjalnie możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny (syrop) z loratadyną, cetyryzyną lub lewocetyryzyną (w postaciach płynnych) tylko w

zakresie oceny profilu bezpieczeństwa ww. preparatów w populacji pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (łącznie).

4. W wyniku ponownie przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono ponadto 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efekty kliniczne zastosowania loratadyny (syrop) względem placebo u pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [3]; 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektów klinicznych cetyryzyny (syrop/ roztwór doustny) oraz placebo u pacjentów pediatrycznych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [4], [5] oraz 2 randomizowane badania kliniczne opisane w 1 publikacji i bezpośrednio porównujące efekty kliniczne zastosowania lewocetyryzyny (roztwór doustny) względem placebo u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.

5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego wskazała na istotne różnice dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do ww. badań (w zakresie rozpoznania klinicznego i wieku) i będące przeciwwskazaniem do przeprowadzenia porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) z loratadyną (syrop) oraz cetyryzyną (syrop/roztwór doustny). Przeprowadzenie porównania pośredniego możliwe było w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w dawce 1,25 mg/dobę oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) w dawce 1,25 mg/2x dobę stosowanych w populacji pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych [1], [6]. Dobowe dawki desloratadyny oraz lewocetyryzyny zastosowane u pacjentów w wieku od 1. lub 2. do 5. roku życia w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego są zgodne z dawkami zarejestrowanymi i skazanymi do stosowania u dzieci w tym przedziale wiekowym (na podstawie ChPL Hitaxa[®] [18] oraz ChPL Xyzal[®] [63]).

6. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz lewocetyryzyny (roztwór doustny) stosowanych w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 1-2 do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej wykazały brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między analizowanymi preparatami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, gorączki, infekcji wirusowych, zapalenia ucha środkowego oraz wysypki w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni [1] vs [6].

7. Ze względu na brak możliwości porównania bezpośredniego (brak badań klinicznych), jak i wykonania porównania pośredniego (brak badań klinicznych wystarczająco homogenicznych względem siebie) efektów klinicznych zastosowania desloratadyny względem loratadyny oraz cetyryzyny, jak i

ograniczone porównanie profilu bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii i wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) stosowanych w postaci roztworu doustnego/syropu w analizowanych wskazaniach (postępowanie zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66]).

8. Wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych opisanych w publikacji [1] wykazały, że desloratadyna w postaci syropu podawana w dawce 1,25 mg/dobę u pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 5 lat oraz dawce 2,5 mg/dobę w przypadku pacjentów w wieku 6-11 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa porównywalnym do placebo. Analogicznie, w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia do 2 lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych zastosowanie desloratadyny w postaci syropu w dawkach 1,0 mg lub 1,25 mg/dobę nie wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w porównaniu do podawania placebo [2]. W żadnym z badań nie wykazano istotnego klinicznie wpływu zastosowanego leczenia na zmiany parametrów laboratoryjnych, życiowych oraz na prawidłową pracę serca. Ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami [1], [2] dotyczące rozpoznania klinicznego u analizowanych pacjentów oraz ich wieku przeprowadzenie meta-analizy wyników raportowanych w ww. badań w ocenie Autorów analizy było niemożliwe.

9. Wyniki randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej refundowanych technologii opcjonalnych podawanych w postaci roztworu doustnego/syropu w analizowanych wskazaniach wykazały, że loratadyna (syrop) w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę (zależnie od masy ciała) jest skuteczna oraz dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 do 12 lat z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [3], podobnie jak cetyryzyna stosowana w dawce 10 mg/dobę (syrop) [4] lub dawce 5 mg/dobę (roztwór doustny) [5] w populacji pacjentów pediatrycznych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (odpowiednio w wieku: 6-11 lat [4] oraz 2-6 lat [5]). Dodatkowo w badaniu [4] oceniano także efekty kliniczne cetyryzyny w dawce 5 mg/dobę, niemniej jednak wykazano, że dawka ta jest suboptymalna u dzieci w tym przedziale wiekowym. W przypadku terapii loratadyną (syrop) przez okres 3 tygodni nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia działań niepożądanych, z kolei ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie leczenia cetyryzyną (syrop/roztwór doustny) w okresie 2 lub 4 tygodni obserwacji było porównywalne do placebo, a wszystkie raportowane działania niepożądane były łagodnie lub umiarkowanie nasilone. Ponadto, wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych opisanych w publikacji [6] wskazują na dobrą tolerancję lewocetyryzyny (roztwór doustny) podawanej pacjentom już od 6. miesiąca życia z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych

w okresie leczenia wynoszącym 14 dni było porównywalne w grupach otrzymujących lewocetyryzynę (roztwór doustny) w dawce 1,25 mg lub 2,5 mg/dobę oraz w grupach kontrolnych przyjmujących placebo [6]. Dobowe dawki loratadyny zastosowane w badaniu [3], jak i dobowe dawki cetyryzyny podawane pacjentom pediatrycznym w badaniach [4] (tylko dawka 10 mg/dobę) oraz [5], a także dawki lewocetyryzyny zastosowane w badaniach opisanych w publikacji [6] były zgodne z dawkami zarejestrowanymi i zalecanymi do stosowania u pacjentów w określonych przedziałach wiekowych (zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych Claritine® [61], Zyrtec® [62], Xyzal® [63]). Dodatkowo, ze względu na zidentyfikowane różnice dotyczące odmiennego okresu leczenia/ obserwacji zastosowanego w badaniach [4] i [5] (odpowiednio: 4 oraz 2 tygodnie) oraz różnego wieku pacjentów włączonych do ww. badań (odpowiednio: 6-11 lat oraz 2-6 lat), jak również braku dostępu do pełnego tekstu publikacji [5], przeprowadzenie meta-analizy wyników badań [4], [5] w odniesieniu do efektów klinicznych zastosowania cetyryzyny w dawce 5 mg/dobę w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było przeciwwskazane.

10. W oparciu o wyniki odnalezionych badań klinicznych o niższej wiarygodności przeprowadzonych bez grupy kontrolnej należy wnioskować, że desloratadyna podawana w postaci roztworu/ syropu doustnego u dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 12. lat wykazuje dobrą skuteczność kliniczną w zakresie redukcji nasilenia objawów związanych z okresowym (sezonowym) oraz przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [7], [8], [9]. Ponadto, desloratadyna charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa w przypadku stosowania u dzieci nie tylko z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, ale także z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [10], [11]. W ww. badaniach nie raportowano żadnych nowych, ani niespodziewanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem desloratadyny w populacji pacjentów pediatrycznych.

11. Wyniki randomizowanych badań klinicznych, a także inne publikacje, w tym także opracowania (badania) wtórne wykorzystane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [18]-[30] wskazują na dobry, akceptowany profil bezpieczeństwa desloratadyny, również w przypadku pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia. Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® (roztwór doustny, tabletki) [18], [19] oraz Aerius® [20], a także streszczeniu EPAR dla ogółu społeczeństwa [21] oparte są na wynikach wszystkich dostępnych badań farmakokinetycznych oraz klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny (tabletki lub roztwór doustny) w analizowanych wskazaniach, zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych. Wyniki opracowań (badań) wtórnych [24], [25], [26] potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa desloratadyny, a także innych, niesedatywnych leków przeciwhistaminowych najnowszej generacji stosowanych u dzieci, również w przypadku dzieci z upośledzonym metabolizmem desloratadyny [27]. Ponadto, należy podkreślić, że desloratadyna ze względu na

nieprzenikanie przez barierę krew-mózg nie powoduje sedacji oraz nie upośledza aktywności psychomotorycznej, co wykazano w badaniach z udziałem zarówno zdrowych ochotników, jak i pacjentów ze schorzeniami alergicznymi [28], [29].

12. Wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych, w którym przedstawiono dane dotyczące efektywności klinicznej desloratadyny, a także innych leków przeciwhistaminowych stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy [31], [32], [33].

13. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych należy wnioskować, że desloratadyna podawana w postaci syropu w zakresie dawek 1,0-2,5 mg/dobę charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia do 11 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [1] lub ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych [2], a ryzyko wystąpienia jakichkolwiek lub określonych działań niepożądanych w trakcie leczenia desloratadyną jest porównywalne z placebo. Istotną kwestią pozostaje brak możliwości wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu ze względu na brak randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej takiej postaci analizowanego preparatu. Niemniej jednak jak zaznaczono w badaniach [34], [35] najnowsze dane wskazują, że patofizjologia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki jest bardzo podobna u osób dorosłych oraz u dzieci, z czego wynika zbliżona odpowiedź na leczenie preparatami przeciwhistaminowymi, w tym desloratadyną w różnych grupach wiekowych pacjentów. W ww. badaniach obserwowano porównywalne efekty farmakokinetyczne desloratadyny podawanej u dzieci w postaci roztworu doustnego/ syropu w zakresie dawek 1,0-2,5 mg/dobę oraz desloratadyny podawanej w postaci tabletek w standardowej dawce 5 mg i zarejestrowanej u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia. W związku z powyższym można wnioskować, że skuteczność kliniczna desloratadyny udokumentowana w szeregu wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką będzie równie wysoka w populacji pacjentów pediatrycznych.

14. Na obecnym poziomie dowodów naukowych nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania efektów klinicznych zastosowania desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) względem loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny podawanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (brak badań dotyczących porównania pośredniego desloratadyny z wybranymi komparatorami oraz brak możliwości porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną oraz cetyryzyną m.in. ze względu na brak identyfikacji badań wystarczająco homogennych względem siebie). Niemniej jednak, wyniki przeprowadzonego

porównania pośredniego wskazały na zbliżony profil bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w dawkach zarejestrowanych w populacji pacjentów w wieku od 1-2 do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Ponadto, w oparciu o wspomnianą wyżej biorównoważność desloratadyny w postaci roztworu doustnego/ syropu oraz tabletek (podawanych w odpowiednich, dostosowanych do wieku dawkach dobowych) wykazaną w badaniach [34], [35], ale także wyniki przedstawione w Analizie klinicznej dotyczącej zastosowania produktu leczniczego Hitaxa® (tabletki) u pacjentów dorosłych opracowanej na zlecenie Wnioskodawcy przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95] (uwzględniając wszystkie ograniczenia porównań pośrednich, jak i porównań bezpośrednich przeprowadzonych w ramach ww. opracowania) można wnioskować, że desloratadyna wykazuje porównywalną do lewocetyryzyny skuteczność kliniczną oraz zbliżone efekty kliniczne względem loratadyny oraz cetyryzyny również u pacjentów pediatrycznych.

Warto również podkreślić, że zasadność finansowania desloratadyny (roztwór doustny) była już oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. **Zgodnie z pozytywną opinią Rady Konsultacyjnej przy AOTM, rekomendowane jest finansowanie ze środków publicznych desloratadyny w postaci roztworu doustnego w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych** [94].

16. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne

Randomizowane badania kliniczne – desloratadyna (syrop) vs placebo [populacja pacjentów z okresowym/sezonowym lub przewlekłym/całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną – łącznie]

- [1] Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin.* 2004 Dec;20(12):1959-65.
- [2] Prenner B, Ballona R, Bueso A, et al. Safety of desloratadine syrup in children 6 months to younger than 2 years of age: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology* 2006. Volume 19, Issue 2, pp. 91-9.

Randomizowane badanie kliniczne – loratadyna (syrop) vs placebo

[populacja pacjentów z przewlekłym/całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa]

- [3] Yang YH, Lin YT, Lu MY, et al. A double-blind, placebo-controlled, and randomized study of loratadine (Clarityne) syrup for the treatment of allergic rhinitis in children aged 3 to 12 years. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2001 Sep;19(3):171-5.

Randomizowane badania kliniczne – cetyryzyna (syrop/ roztwór doustny) vs placebo

[populacja pacjentów z okresowym/sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa]

- [4] Pearlman DS, Lumry WR, Winder JA, Noonan MJ. Once-daily cetirizine effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in children aged 6 to 11 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pediatr (Phila).* 1997 Apr;36(4):209-15.
- [5] Allegra L, Paupe J, Wieseman HG, Baelde Y. Cetirizine for seasonal allergic rhinitis in children aged 2-6 years. A double-blind comparison with placebo. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993 Aug;4(3):157-61.

Randomizowane badania kliniczne – lewocetyryzyna (roztwór doustny/krople) vs placebo

[populacja pacjentów z okresowym/sezonowym lub przewlekłym/całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną – łącznie]

- [6] Hampel F, Ratner P, Haeusler J-M.C. Safety and tolerability of levocetirizine dihydrochloride in infants and children with allergic rhinitis or chronic urticaria. *Allergy and Asthma Proceedings* 2010, 31(4): 290-295.

B. Badania o niższej wiarygodności

Desloratadyna

[populacja pacjentów z okresowym/sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa]

- [7] Rossi GA, Tosca MA, Passalacqua G, et al. Evidence of desloratadine syrup efficacy and tolerability in children with pollen-induced allergic rhinitis. *Allergy.* 2005 Mar;60(3):416-7.

[populacja pacjentów z przewlekłym/całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa]

- [8] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704769>, kwiecień 2013 (protokół); <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00704769?>, kwiecień 2013 (wyniki); Observational Study Evaluating the Safety and Efficacy of Desloratadine Syrup for Perennial Allergic Rhinitis in Indonesian Pediatric Patients.

[populacja pacjentów z okresowym/sezonowym lub przewlekłym/całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – łącznie]

- [9] Tassinari P, Suárez NR, Centeno J, et al. Desloratadine Therapy Improves Allergic Rhinitis Symptoms in Latin American Children Aged 6 to 12 Years. *World Allergy Organ J.* 2009 Apr;2(4):42-48.

[populacja pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną – łącznie]

- [10] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00723736?>, kwiecień 2013 (protokół); <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00723736>, kwiecień 2013 (wyniki); Non-Interventional Study of the Safe Use of Aerius in Pediatric Patients With Allergic Rhinitis or Chronic Idiopathic Urticaria.
- [11] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00761527>, kwiecień 2013 (protokół); <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00761527>, kwiecień 2013 (wyniki). Post-marketing Surveillance of the Safety, Tolerability and Efficacy of Desloratadine Syrup Among Filipino Pediatric Patients.

Cetyryzyna

[populacja pacjentów z okresowym/sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa]

- [12] Gillman SA, Blatter M, Condeemi JJ, et al. The health-related quality of life effects of once-daily cetirizine HCl syrup in children with seasonal allergic rhinitis. Clin Pediatr (Phila). 2002 Nov-Dec;41(9):687-96.

C. Badania nieopublikowane

- [13] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00805324>, kwiecień 2013; Evaluation of the Efficacy and Safety of Desloratadine Syrup in Children Suffering From Seasonal Allergic Rhinitis With or Without Intermittent Asthma.
- [14] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00794378>, kwiecień 2013; A Single-Center, Pediatric, Comparative Taste Test of Desloratadine and Cetirizine Antihistamine Syrup Medications.
- [15] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00794794>, kwiecień 2013; A Single-Center, Pediatric, Comparative Taste Test of Desloratadine and Cetirizine Antihistamine Syrup Medications.
- [16] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00817076>, kwiecień 2013; Evaluation of the Efficacy and Safety of Desloratadine Syrup in Childhood Atopic Dermatitis.
- [17] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00757562>, kwiecień 2013; Multiple-Dose Safety and Tolerance Study of Desloratadine in Atopic Pediatric Subjects and Pediatric Subjects With Chronic Idiopathic Urticaria, Ages ≥ 2 to <12 Years, Who Are Poor Metabolizers of Desloratadine.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

- [18] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna, roztwór doustny).
- [19] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna, tabletki).
- [20] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aerius[®] (desloratadyna, roztwór doustny).
- [21] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Aerius[®].
- [22] Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 13, Issue 1, January 2003. Reports of convulsions with newer-generation antihistamines; http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v13n1-eng.php#antihistamines, kwiecień 2013.
- [23] Cerminara C, El-Malhany N, Roberto D, Lo Castro A, Curatolo P. Seizures Induced by Desloratadine, A Second-Generation Antihistamine: Clinical Observations. Neuropediatrics. 2013 Mar 1.
- [24] Baena-Cagnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. Drug Saf. 2004;27(12):883-98.
- [25] Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. Drug Saf. 2001;24(2):119-47.
- [26] Shimojo N. Safety of antihistamines in children: need for approval of new second-generation antihistamines for young children in Japan. Clinical & Experimental Allergy Reviews 2012, 12, 27–30.
- [27] Prenner B, Kim K, Gupta S, et al. Adult and paediatric poor metabolisers of desloratadine: an assessment of pharmacokinetics and safety. Expert Opin Drug Saf. 2006 Mar;5(2):211-23.
- [28] Yanai K, Rogala B, Chugh K, et al. Safety considerations in the management of allergic diseases: Focus on antihistamines. Current Medical Research and Opinion 2012;28(4): 623-642.

- [29] Spangler DL, Brunton S. Efficacy and central nervous system impairment of newer-generation prescription antihistamines in seasonal allergic rhinitis. *South Med J.* 2006 Jun;99(6):593-9.
- [30] Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, et al. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf.* 2005;28(8):707-19.

E. Opracowania (badania) wtórne

- [31] del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; Vol. 17, Suppl. 2: 28-40.
- [32] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000313/WC500133098.pdf,
- [33] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000313/WC500022748.pdf.

F. Inne badania

- [34] Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 May;63(5):534-40.
- [35] Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Aug;64(2):174-84.

G. Badania wykluczone

- [38] de Blic J, Wahn U, Billard E, et al.. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005 May;16(3):267-75.
- [39] Lee C-F, Sun H-L, Lu K-H, et al. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatric Allergy and Immunology* 2009,20(5): 493-499.
- [40] Ng KH, Chong D, Wong CK, et al. Central nervous system side effects of first and second generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: A randomized, double blind, placebo-controlled comparative study. *Pediatrics* 2004; 11: 116–121.
- [41] Simons F.E.R. H1-antihistamine treatment in young atopic children: Effect on urticaria. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2007, 99:3 (261-266).
- [42] Simons FE, Silas P, Portnoy JM, et al. Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1244–8. Choroby alergiczne
- [43] Goldsobel AB. H1-antihistamine treatment in young atopic children: Effect on urticaria. *Pediatrics* 2008, 122:SUPPL. 4 (S200).
- [44] Tang JY. [Zrytec drops in the treatment of allergy rhinitis in children]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2000 Oct;14(10):478-9.
- [45] Costa CC, Almeida IC, Costa Filho LC. Erosive effect of an antihistamine-containing syrup on primary enamel and its reduction by fluoride dentifrice. *Int J Paediatr Dent.* 2006 May;16(3):174-80.
- [46] Simons F.E.R. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatric Allergy and Immunology* 2007, 18:6 (535-542).
- [47] Wu KG, Li TH, Wang TY, et al. A comparative study of loratadine syrup and cyproheptadine HCL solution for treating perennial allergic rhinitis in Taiwanese children aged 2-12 years. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012 Jan-Mar;25(1):231-7.
- [48] Kubacák P, Mikus P, Valášková I, Havránek E. [Isotachophoretic determination of desloratadine in tablets and syrup]. *Ceska Slov Farm.* 2005 Nov;54(6):266-9.
- [49] Lue KH, Sun HL, Lu KH, et al. A trial of adding *Lactobacillus johnsonii* EM1 to levocetirizine for treatment of perennial allergic rhinitis in children aged 7-12 years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012 Jul;76(7):994-1001.

- [50] Marcucci F, Sensi LG, Abate P, et al. Anti-inflammatory activity and clinical efficacy of a 3-month levocetirizine therapy in mite-allergic children. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011 Feb;10(1):32-8.
- [51] Lutsky BN, Schuller JL, Cerio R, et al. Comparative study of the efficacy and safety of loratadine syrup and terfenadine suspension in the treatment of chronic allergic skin diseases in a pediatric population. *Arzneimittelforschung*. 1993 Nov;43(11):1196-9.
- [52] Lai DS, Lue KH, Hsieh JC, Lin KL, Lee HS. The comparison of the efficacy and safety of cetirizine, oxatomide, ketotifen, and a placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 89: 589-98.
- [53] Potter PC, for the Paediatric Levocetirizine Study Group. Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, 95:175-180.
- [54] Simons FE. Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: The pediatricians' perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2005, 16: 97-103.
- [55] Cranswick N, Turzíkova J, Fuchs M, Hulhoven R. Levocetirizine in 1-2 year old children: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005 Apr;43(4):172-7.
- [56] Hussein Z, Pitsiu M, Majid O, et al. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;59(1):28-37.
- [57] Valovirta E, Scadding G. Parental attitudes toward new dosage forms of desloratadine in an online survey: results from four European countries. *Curr Med Res Opin*. 2009 Aug;25(8):2061-7.
- [58] Cantani A, Mocini V. Antihistamines and the torsade de point in children with allergic rhinitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2001 Jul-Aug;5(4):139-42.
- [59] Salmun LM, Herron JM, Banfield C, et al. Pharmacokinetics, Electrocardiographic Effects, and Tolerability of Loratadine Syrup in Children Aged 2 to 5 Years. *Clin Ther* 2000; 22 (5): 613-621.
- [60] Boner AL, Miglioranzì P, Richelli C, et al. Efficacy and safety of loratadine suspension in the treatment of children with allergic rhinitis. *Allergy*. 1989 Aug;44(6):437-41.

H. Badania wykorzystane w części opisowej

- [61] Charakterystyka Produktu Leczniczego Claritine® (loratadyna, roztwór doustny).
- [62] Charakterystyka Produktu Leczniczego Zyrtec® (cetyryzyna, roztwór doustny).
- [63] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyzal® (lewocetyryzyna, roztwór doustny).
- [64] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; www.aotm.gov.pl, kwiecień 2013.
- [65] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, kwiecień 2013.
- [66] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, kwiecień 2013.
- [67] Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [68] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, kwiecień 2013.
- [69] Bucher H, Guyatt G, Griffith L, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:683-691.
- [70] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004 Oct 30; 23(20): 3105 - 3124.
- [71] Wells GA, Sultan SA, Chen L, et al. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [72] Song F, Altman DG, Glennly AM, et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003 Mar 1; 326(7387): 472.

- [73] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, et al. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Med Care*. 2007 Oct; 45(10 Supl 2): 166 – 172.
- [74] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, et al. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009 Jun; 63(6): 841 - 854.
- [75] Meltzer E, Prenner B, Nayak A. Desloratadine Study Group. Efficacy and tolerability of once-daily 5 mg desloratadine, an H1-receptor antagonist, in patients with seasonal allergic rhinitis: assessment during the spring and fall allergy season. *Clin Drug Invest* 2001; 21: 25-32.
- [76] Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. *Allergy* 2009 Oct;64(10):1516-23.
- [77] Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis - a GA²LEN study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):395-402.
- [78] Monroe E, Finn A, Patel P, et al. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Apr;48(4):535-41.
- [79] Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, et al. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol*. 2001 Jan;40(1):72-6.
- [80] Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. 2012.
- [81] Rutkowski R, Kosztyła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa - problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2008; 76: 348–352.
- [82] Brzoznowski W. Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżyty nosa. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3 (3): 173–180.
- [83] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63 (supl. 86): 8–160.
- [84] 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.
- [85] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3): 466-76.
- [86] Czarnecka-Operacz M. Aktualne zasady postępowania diagnostycznego w pokrzywce. *Przegl Dermatol* 2011; 98: 19-22.
- [87] Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–330.
- [88] Zuberbier T, Asero r, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417–1426.
- [89] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427–1443.
- [90] Czarnecka-Operacz M. Pokrzywka - aktualne kierunki badań oraz implikacje praktyczne. *Alergia* 2011; 4: 7-12.
- [91] http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf, kwiecień 2013.
- [92] Pawliczak R. Nowoczesne leki przeciwhistaminowe - wskazania, mechanizm działania, skuteczność i bezpieczeństwo. *Terapia* 2011; 19 (9): 92-95.
- [93] Sadowska-Woda I, Bieszczad-Bedrejczuk E. Spektrum działania farmakologicznego dezloratadyny. *Alergia Astma Immunologia* 2010; 15 (4): 189-196.
- [94] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko nr 5/2/18/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania desloratadyny (Aerius®) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa oraz pokrzywki.
- [95] Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; tabletki) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, kwiecień 2013.

17. Spis tabel, schematów i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (dotyczących desloratadyny (roztwór doustny) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.	36
Tabela 2. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.	37
Tabela 3. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących wybranych refundowanych technologii opcjonalnych tj. loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego).	38
Tabela 4. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie działań niepożądanych w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; pacjenci pediatryczni w wieku od 1. lub 2. roku życia do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [1] vs [6].	45
Tabela 5. Liczba i odsetek pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane [1].	48
Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane [1].	49
Tabela 7. Średnie zmiany parametrów EKG w czasie leczenia względem wartości wyjściowych u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat [1].	50
Tabela 8. Średnie zmiany parametrów EKG w czasie leczenia względem wartości wyjściowych u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat [1].	50
Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, którzy wycofani zostali z dalszego leczenia [2].	52
Tabela 10. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane [2].	53
Tabela 11. Działania niepożądane, które bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa® [18], [19].	68
Tabela 12. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.	121
Tabela 13. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2013 rok).	121
Tabela 14. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukania: 15.04.2013 rok).	123
Tabela 15. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w porównaniu do loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny.	124
Tabela 16. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, w porównaniu do loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny (data ostatniego wyszukania: 15.04.2013 rok).	125
Tabela 17. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukania: 15.04.2013 rok).	129
Tabela 18. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.	142

Tabela 19. Działania niepożądane, jakie bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu Claritine® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [61].....	146
Tabela 20. Działania niepożądane, jakie występowały z częstością $\geq 1\%$ u dzieci w wieku od 6 miesiąca życia do 12 lat w kontrolowanych badaniach klinicznych [62].....	148
Tabela 21. Działania niepożądane, jakie obserwowano po wprowadzeniu preparatu Zyrtec® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [62].	148
Tabela 22. Działania niepożądane, jakie występowały z częstością $\geq 1\%$ u dzieci w wieku od 6 miesiąca życia do 6 lat w kontrolowanych badaniach klinicznych [63].....	151
Tabela 23. Działania niepożądane, jakie występowały z częstością $\geq 1\%$ u dzieci w wieku od 6 do 12 lat w kontrolowanych badaniach klinicznych [63].....	152
Tabela 24. Działania niepożądane, jakie bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu Xyzal® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [63].....	152
Tabela 25. Charakterystyka badania klinicznego [1].....	153
Tabela 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [1].	153
Tabela 27. Charakterystyka badania klinicznego [2].....	154
Tabela 28. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [2].	154
Tabela 29. Charakterystyka badania klinicznego [3].....	155
Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [3].	155
Tabela 31. Charakterystyka badania klinicznego [4].....	155
Tabela 32. Charakterystyka badania klinicznego [5].....	156
Tabela 33. Charakterystyka badania klinicznego [6].....	156
Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [6].	157
Tabela 35. Charakterystyka badania klinicznego [7].....	157
Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [7].	158
Tabela 37. Charakterystyka badania klinicznego NCT00704769 [8].	158
Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NCT00704769 [8].	158
Tabela 39. Charakterystyka badania klinicznego [9].....	158
Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [9].	159
Tabela 41. Charakterystyka badania klinicznego NCT00723736 [10].	159
Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NCT00723736 [10].....	159
Tabela 43. Charakterystyka badania klinicznego NCT00761527 [11].	160
Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NCT00761527 [11].....	160
Tabela 45. Charakterystyka badania klinicznego Gillman et al., 2002 [12].	160
Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [12].	161
Tabela 47. Badania kliniczne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki [7], [8], [9], [10], [11].....	162
Tabela 48. Charakterystyka badań nieopublikowanych dotyczących zastosowania desloratadyny (roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki [13], [14], [15], [16], [17].....	167
Tabela 49. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką [31], [32], [33].....	169
Tabela 50. Badania kliniczne dotyczące zastosowania loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (refundowane technologie opcjonalne do porównania z desloratadyną) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.	171
Tabela 51. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [1], [2], [3].....	176
Tabela 52. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [4], [5], [6].....	176

Tabela 53. Kwestionariusz PRQLQ (ang. <i>Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>) dotyczący oceny jakości życia pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek [12].	180
Tabela 54. Ocena stopnia nasilenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką (zakres: 0 – 3; suma ocen nasilenia poszczególnych objawów stanowi wskaźnik TSS* [ang. <i>Total Symptom Score</i>]).....	180
Tabela 55. Ocena jakości danych z badań przedstawionych w publikacji [1].	181
Tabela 56. Ocena jakości danych z badania [2].	181
Tabela 57. Ocena jakości danych z badania [3].	182
Tabela 58. Ocena jakości danych z badania [4].	183
Tabela 59. Ocena jakości danych z badania [5].	183
Tabela 60. Ocena jakości danych z badań przedstawionych w publikacji [6].	184
Tabela 61. Ocena jakości danych z badania [7].	185
Tabela 62. Ocena jakości danych z badania [8].	185
Tabela 63. Ocena jakości danych z badania [9].	186
Tabela 64. Ocena jakości danych z badania [10].	186
Tabela 65. Ocena jakości danych z badania [11].	187
Tabela 66. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	188
Tabela 67. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	188
Tabela 68. Opis skali GRADE.	188
Tabela 69. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	189
Tabela 70. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	189
Tabela 71. Formularz ekstrakcji danych z badań.	189

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.	134
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu do loratadyny (preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu).	135
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu do cetyryzyny (preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu).	136
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny (preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu).	137
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (preparat w postaci roztworu doustnego/ syropu).	138
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) loratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (porównanie pośrednie, preparat w postaci roztworu doustnego/ syropu)... ..	139

Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) cetyryzyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (porównanie pośrednie, preparat w postaci roztworu doustnego/ syropu)... 140

Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) lewocetyryzyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (porównanie pośrednie, preparat w postaci roztworu doustnego/ syropu)... 141

Spis wykresów

Wykres 1. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; porównanie pośrednie: desloratadyna vs lewocetyryzyna [1], [6].	177
Wykres 2. Ryzyko wystąpienia gorączki w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; porównanie pośrednie: desloratadyna vs lewocetyryzyna [1], [6].....	177
Wykres 3. Ryzyko wystąpienia infekcji wirusowych w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; porównanie pośrednie: desloratadyna vs lewocetyryzyna [1], [6].....	178
Wykres 4. Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; porównanie pośrednie: desloratadyna vs lewocetyryzyna [1], [6].	178
Wykres 5. Ryzyko wystąpienia wysypki w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; porównanie pośrednie: desloratadyna vs lewocetyryzyna [1], [6].	179

18. Aneks

18.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w porównaniu do wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): loratadyny, cetyryzyny, lewocetyryzyny (podawane w postaciach płynnych).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [64] i *Cochrane Collaboration* [65] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [66]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (A.M., N.W.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 14.04 – 15.04. 2013 roku (data ostatniego wyszukania – 15.04. 2013 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

18.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* oraz *Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia

opracowań (badań) wtórnych, dotyczących desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych).

Tabela 12. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	allergic rhinitis OR hay fever OR hayfever OR allergic rhinitides OR pollen allergy OR pollinosis OR pollinoses OR allergic rhinopathy OR rhinitis allergica OR urticaria OR hives OR weal OR wheal OR whealing
AND	
Interwencja wnioskowana (desloratadyna)	desloratadine OR hitaxa OR clarinex OR aeriux OR neoclaritin OR allex OR aviant OR azomyr OR claramax OR dassetta OR neoclaritine OR opulis OR decarbethoxyloratadine OR desalex OR descarboethoxyloratadine OR deslor OR loratadine, decarboxy OR sch 34117 OR sch34117 OR supraler OR Schering brand of desloratadine OR Schering-Plough brand of desloratadine OR Essex brand of desloratadine OR 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine
AND	
Komparator (technologia opojonalna)	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zważano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 13. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR allergic rhinopathy OR rhinitis allergica ^{1,3} allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis) OR allergic AND rhinitides OR allergic AND ('rhinopathy'/exp OR rhinopathy) OR 'rhinitis'/exp OR rhinitis AND allergica ²	22 398	214	233
#2	hay fever OR hayfever OR pollen allergy OR pollinosis OR pollinoses ^{1,3} 'hay'/exp OR hay AND ('fever'/exp OR fever) OR 'hayfever'/exp OR hayfever OR 'pollen'/exp OR pollen AND ('allergy'/exp OR allergy) OR 'pollinosis'/exp OR pollinosis OR pollinoses ²	16 631	23 007	142
#3	urticaria ^{1,2,3}	17 376	32 451	169

#4	hives OR weal OR wheal OR whealing ^{1,3} 'hives'/exp OR hives OR 'weal'/exp OR weal OR 'wheal'/exp OR wheal OR 'whealing'/exp OR whealing ²	19 605	31 919	52
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4^{1,2,3}	44 174	55 971	449
Interwencja wnioskowana (desloratadyna)				
#6	desloratadine ^{1,3} 'desloratadine'/exp OR desloratadine ²	428	1 626	9
#7	Hitaxa OR Aeries OR Clarinex OR Neoclaritin OR neoclaritine OR allex OR aviant OR azomyr OR claramax OR dasselta OR desalex OR deslor OR opulis OR supraler ^{1,3} hitaxa OR 'aeries'/exp OR aeries OR 'clarinex'/exp OR clarinex OR 'neoclaritin'/exp OR neoclaritin OR 'neoclaritine'/exp OR neoclaritine OR 'allex'/exp OR allex OR 'aviant'/exp OR aviant OR 'azomyr'/exp OR azomyr OR 'claramax'/exp OR claramax OR 'dasselta'/exp OR dasselta OR 'desalex'/exp OR desalex OR 'deslor'/exp OR deslor OR 'opulis'/exp OR opulis OR 'supraler'/exp OR supraler ²	449	1 617	3
#8	decarbetoxyloretadine OR descaboethoxyloretadine OR loratadine, decarbetoxy ^{1,3} 'decarbetoxyloretadine'/exp OR decarbetoxyloretadine OR 'descaboethoxyloretadine'/exp OR descaboethoxyloretadine OR loratadine, AND decarbetoxy ²	1 231	0	0
#9	sch 34117 OR sch34117 OR sch-34117 ^{1,3} sch AND 34117 OR 'sch34117'/exp OR sch34117 OR 'sch 34117'/exp OR 'sch 34117' ²	38	1 585	0
#10	Schering brand of desloratadine OR Schering-Plough brand of desloratadine OR Essex brand of desloratadine ^{1,3} schering AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) OR 'schering plough' AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) OR essex AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) ²	428	4	0
#11	8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine ¹ '8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine'/exp OR '8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine' ²	1	1 585	-
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11^{1,2} #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10³	1 355	1 657	9
Razem (problem zdrowotny + desloratadyna)				
#13	#5 AND #12	659	655	8
#14	#13*	153	34	-
#15	#14**	151	33	-

Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment. * zastosowane filtry: baza PubMed - Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza EMBASE - Humans, Meta-Analysis, Systematic review, tylko Embase; baza Cochrane – nie stosowano. ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, EMBASE – English, French, German, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne dotyczące desloratadyny, a także innych leków przeciwhistaminowych stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywki, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

18.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych dodatkowych bazach

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych

z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki. W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie nazwy chemicznej analizowanego produktu leczniczego (*desloratadine*), przeszukiwanie zawężano jedynie do problemu zdrowotnego (*allergic rhinitis/ urticaria*). Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) wyszukiwano całą fazę „desloratadine AND (allergic rhinitis OR urticaria)” ze względu na dużą ilość wyników po uwzględnieniu tylko nazwy chemicznej analizowanego produktu leczniczego.

Tabela 14. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukania: 15.04.2013 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); http://www.ahrq.gov	#1	Desloratadine	2
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; http://www.aaaai.org/home.aspx	#1	Desloratadine	9
Centre for Reviews and Dissemination (CRD); www.crd.york.ac.uk	#1	Desloratadine	5
European Medicines Agency (EMA); http://www.ema.europa.eu	#1	Desloratadine AND (allergic rhinitis OR urticaria)	194
European Academy of Allergy and Clinical Immunology; http://www.eaaci.org/	#1	Desloratadine	2
Food and Drug Administration (FDA); www.fda.gov	#1	Desloratadine	152
Health Canada (HC); http://www.hc-sc.gc.ca	#1	Desloratadine	8
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA); www.inahta.net	#1	Desloratadine	0
	#2	Allergic rhinitis	1
	#3	Urticaria	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); www.nice.org.uk	#1	Desloratadine	0
	#2	Allergic rhinitis	9
	#3	Urticaria	12
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA); http://www.hta.ac.uk/	#1	Desloratadine	0
	#2	Allergic rhinitis	3
	#3	Urticaria	14
Polskie Towarzystwo Alergologiczne; http://www.pta.med.pl/	#1	Desloratadyna	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); http://www.sbu.se/en	#1	Desloratadine	0
	#2	Allergic rhinitis	0
	#3	Urticaria	0
The Uppsala Monitoring Centre; http://www.who-umc.org	#1	Desloratadine	0
	#2	Allergic rhinitis	5
	#3	Urticaria	17
Thompson Micromedex®; http://www.micromedex.com	#1	Desloratadine	0
	#2	Allergic rhinitis	0
	#3	Urticaria	0
Trip Database; http://www.tripdatabase.com	#1	Desloratadine	260
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL); http://www.urpl.gov.pl	#1	Desloratadyna	171
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	Desloratadine	62

Podsumowanie: W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dodatkowych bazach danych zidentyfikowano publikacje dotyczące pierwotnych badań klinicznych, jak i opracowań (badań) wtórnych w zakresie oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w formie roztworu doustnego/ syropu w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, które wykorzystano m.in. w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego. Zidentyfikowano ponadto 2

opracowania (badania) wtórne będące raportami opracowanymi przez *European Medicines Agency* (EMA) i dotyczące desloratadyny stosowanej m.in. w postaci roztworu doustnego/ syropu u pacjentów pediatrycznych, a także 5 badań nieopublikowanych dotyczących oceny efektów klinicznych stosowania desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu, które zostały opisane w odrębnych rozdziałach niniejszego opracowania.

18.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównania bezpośrednie)

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa[®], roztwór doustny) względem wybranych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych: loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny podawanych w postaci roztworu doustnego w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 15. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w porównaniu do loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	allergic rhinitis OR hay fever OR hayfever OR allergic rhinitides OR pollen allergy OR pollinosis OR pollinoses OR allergic rhinopathy OR rhinitis allergica OR urticaria OR hives OR weal OR wheal OR whealing
AND	
Interwencja wnioskowana (desloratadyna)	desloratadine OR Hitaxa OR Clarinex OR Aerius OR Neoclaritin OR allex OR aviant OR azomyr OR claramax OR dasselta OR decarboethoxyloratadine OR desalex OR descarboethoxyloratadine OR deslor OR loratadine, decarboethoxy OR neoclaritine OR opulis OR sch 34117 OR sch34117 OR supraler OR Schering brand of desloratadine OR Schering-Plough brand of desloratadine OR Essex brand of desloratadine OR 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine
AND	
Komparator 1 – refundowana technologia opcjonalna (loratadyna)	loratadine OR aerotina OR alavert OR alerfast OR alernitis OR alertadin OR allerta OR allertyn OR allohex OR ambrace OR analergal OR anhisssen OR anlos OR ardin OR bonalerg OR caradine OR carin OR clarium OR civeran OR clalodine OR claratyne OR clarid OR claritin OR claritine OR clarityne OR cronitin OR cronopen OR curyken OR demazin anti-allergy OR ezasmin OR ezede OR finska OR frenaler OR fristamin OR genadine OR halodin OR hislorex OR histalor OR histaloran OR j-tadine OR klarihist OR klinset OR laredine OR lergia OR lertamine OR lindine OR lisino OR lisono OR lobeta OR lodain OR lora-lich OR lora-tabs OR lorabasics OR loracert OR loraclar OR loraderm OR loradex OR loradin OR larahist OR loralerg OR lorano OR loranox OR lorastine OR loratadura OR loratan OR loratazine OR loratidin OR loratidine OR loraton OR loratrim OR loratyne OR loraxin OR loreen OR lorfast OR lorihiis OR lorin OR lorita OR lotadine OR lotarin OR lowadina OR mosedin OR noratin OR notamin OR onemin OR optimin OR polaratyne OR proactin OR pylor OR restamine OR ridamin OR rihest OR rinityn OR rityne OR roletra OR rotifar OR sch 29851 OR sch29851 OR sch-29851 OR sensibit; sohotin; tidlor; tirlor; toradine; velodan; versal; voratadine; zeos OR Wyeth Brand of Loratadine OR 4 (8 chloro 5, 6 dihydro 11h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridin 11 ylidene) 1 piperidinecarboxylic acid ethyl ester OR 8 chloro 11 (1 ethoxycarbonyl 4 piperidylidene) 6, 11 dihydro 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine OR 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (1 carboethoxy 4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine

Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań.



Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Komparator 2 – refundowana technologia opcjonalna (cetyryzyna)	cetirizine OR acidrine OR adezio OR agelmin OR alercet OR alerid OR alerlisin OR alertop OR alerviden OR aleitir OR alled OR allertec OR alltec OR alzytec OR betarhin OR cabal (drug) OR cerazine OR cerini OR cerotec OR cesta OR cetalerg OR cethis OR cetimin OR cetin OR cetirax OR Ceterifug OR cetirin OR cetizin OR cetrimed OR cetrine OR cetrizet OR cetrizin OR cetymin OR cistamine OR deallergy OR falergi OR finalerg OR histazine OR histica OR incidal-od OR lergium OR nosemin OR nosmin OR ozen OR prixae OR razene OR reactine OR rhizin OR risima OR ryvel OR ryzen OR sancotec OR selitex OR setizin OR simtec OR sutac OR symitec OR terizin OR terzine OR vick-zyrt OR Voltric OR virlix OR zenriz OR zensil OR zeran OR zertine OR zetir OR zicet OR zinex OR zirtec OR zirtek OR zirtin OR zyllergy OR zymed OR zyrac OR zyratine OR zyrcor OR zyrlex OR zyrtec OR zyrtex OR zyrtek OR Cetirizin AL OR Cetirizin AZU OR Ceti TAD OR Ceti-Puren OR Cetiderm OR Cetidura OR Cetil von ct OR Cetilich OR Cetirigamma OR Cetirlan OR P-071 OR P071 OR P071 OR (2-(4-((4-Chlorophenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyloxy)acetic acid OR [2 [4 (4 chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] ethoxy] acetic acid OR [2 [4 (para chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] ethoxy] acetic acid; [2 [4 [(4 chlorophenyl) phenylmethyl] 1 piperazinyloxy] ethoxy] acetic acid
Komparator 3 – refundowana technologia opcjonalna (lewocetyryzyna)	levocetirizine OR Xyzal OR Xusal OR UCB brand of levocetirizine dihydrochloride OR (2-(4-((R)-p-chloro-alpha-phenylbenzyl)-1-piperazinyloxy)acetic acid
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports; Baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 16. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, w porównaniu do loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny (data ostatniego wyszukania: 15.04.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR allergic rhinopathy OR rhinitis allergica ^{1,3} allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis) OR allergic AND rhinitides OR allergic AND ('rhinopathy'/exp OR rhinopathy) OR 'rhinitis'/exp OR rhinitis AND allergica ²	22 398	214	4 108
#2	hay fever OR hayfever OR pollen allergy OR pollinosis OR pollinoses ^{1,3} 'hay'/exp OR hay AND ('fever'/exp OR fever) OR 'hayfever'/exp OR hayfever OR 'pollen'/exp OR pollen AND ('allergy'/exp OR allergy) OR 'pollinosis'/exp OR pollinosis OR pollinoses ²	16 631	23 007	1 690
#3	urticaria ^{1,2,3}	17 376	32 451	1 093
#4	hives OR weal OR wheal OR whealing ^{1,3} 'hives'/exp OR hives OR 'weal'/exp OR weal OR 'wheal'/exp OR wheal OR 'whealing'/exp OR whealing ²	19 605	31 919	783
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4^{1,2,3}	44 174	55 971	6 188
Interwencja wnioskowana (desloratadyna)				
#6	desloratadine ^{1,3} 'desloratadine'/exp OR desloratadine ²	428	1 626	235
#7	Hitaxa OR Aeries OR Clarinex OR Neoclaritin OR neoclaritine OR allex OR aviant OR azomyr OR claramax OR dasselta OR desalex OR deslor OR opulis OR supraler ^{1,3} hitaxa OR 'aeries'/exp OR aeries OR 'clarinex'/exp OR clarinex OR 'neoclaritin'/exp OR neoclaritin OR 'neoclaritine'/exp OR neoclaritine OR 'allex'/exp OR allex OR 'aviant'/exp OR aviant OR 'azomyr'/exp OR azomyr OR 'claramax'/exp OR claramax OR 'dasselta'/exp OR dasselta OR 'desalex'/exp OR desalex OR 'deslor'/exp OR deslor OR 'opulis'/exp OR opulis OR 'supraler'/exp OR supraler ²	449	1 617	4

#8	decarbetoxylopatadine OR descaboethoxylopatadine OR loratadine, decarbetoxy ^{1,3} 'decarbetoxylopatadine'/exp OR decarbetoxylopatadine OR 'descaboethoxylopatadine'/exp OR descaboethoxylopatadine OR loratadine, AND decarbetoxy ²	1 231	0	8
#9	sch 34117 OR sch34117 OR sch-34117 ^{1,3} sch AND 34117 OR 'sch34117'/exp OR sch34117 OR 'sch 34117'/exp OR 'sch 34117' ²	38	1 585	1
#10	Schering brand of desloratadine OR Schering-Plough brand of desloratadine OR Essex brand of desloratadine ^{1,3} schering AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) OR 'schering plough' AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) OR essex AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) ²	428	4	0
#11	8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine ¹ '8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine'/exp OR '8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine' ²	1	1 585	-
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11^{1,2} #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10³	1 355	1 657	246
Razem (problem zdrowotny + desloratadyna)				
#13	#5 AND #12	659	655	179
#14	#13*	398	108	-
#15	#14**	371	105	-
Komparator 1 – refundowana technologia opcjonalna (loratadyna)				
#16	loratadine ^{1,3} 'loratadine'/exp OR loratadine ²	1 230	4 730	589
#17	aerotina OR alavert OR alerfast OR alernitis OR alertadin OR allerta OR allertyn OR allohex OR ambrace OR analergal OR anhiszen OR anlos OR ardin OR bonalerg OR caradine OR carin OR clarium OR civeran OR clalodine OR claratyne OR clarid OR claritin OR claritine OR clarityn OR clarityne OR cronitin OR cronopen OR curyken OR demazin anti-allergy OR ezasmin OR ezede OR finska OR frenaler OR fristamin OR genadine OR halodin OR hislorex OR histalor OR histaloran OR j-tadine OR klarihist OR klinset ^{1,3} 'aerotina'/exp OR 'alavert'/exp OR 'alavert' OR 'alerfast'/exp OR 'alerfast' OR 'alernitis'/exp OR 'alernitis' OR 'alertadin'/exp OR 'alertadin' OR 'allerta'/exp OR 'allerta' OR 'allertyn'/exp OR 'allertyn' OR 'allohex'/exp OR 'allohex' OR 'ambrace'/exp OR 'ambrace' OR 'analergal'/exp OR 'analergal' OR 'anhiszen'/exp OR 'anhiszen' OR 'anlos'/exp OR 'anlos' OR 'ardin'/exp OR 'ardin' OR 'bonalerg'/exp OR 'bonalerg' OR 'caradine'/exp OR 'caradine' OR 'carin'/exp OR 'carin' OR 'clarium'/exp OR 'clarium' OR 'civeran'/exp OR 'civeran' OR 'clalodine'/exp OR 'clalodine' OR 'claratyne'/exp OR 'claratyne' OR 'clarid'/exp OR 'clarid' OR 'claritin'/exp OR 'claritin' OR 'claritine'/exp OR 'claritine' OR 'clarityn'/exp OR 'clarityn' OR 'clarityne'/exp OR 'clarityne' OR 'cronitin'/exp OR 'cronitin' OR 'cronopen'/exp OR 'cronopen' OR 'curyken'/exp OR 'curyken' OR 'demazin'/exp OR 'demazin' AND 'anti allergy' OR 'ezasmin'/exp OR 'ezasmin' OR 'ezede'/exp OR 'ezede' OR 'finska'/exp OR 'finska' OR 'frenaler'/exp OR 'frenaler' OR 'fristamin'/exp OR 'fristamin' OR 'genadine'/exp OR 'genadine' OR 'halodin'/exp OR 'halodin' OR 'hislorex'/exp OR 'hislorex' OR 'histalor'/exp OR 'histalor' OR 'histaloran'/exp OR 'histaloran' OR 'j tadine'/exp OR 'j tadine' OR 'klarihist'/exp OR 'klarihist' OR 'klinset'/exp OR 'klinset' ²	241 507	4 846	48
#18	laredine OR lertamine OR lindine OR lisino OR lisono OR lobeta OR lodain OR lora-lich OR lora-tabs OR lorabasics OR loracert OR loraclar OR loraderm OR loradex OR loradin OR loraHist OR loralerg OR lorano OR loranox OR lorastine OR loratadura OR loratan OR loratazine OR loratidin OR loratidine OR loraton OR loratrim OR loratyne OR loraxin OR loreen OR lorfast OR loriHis OR lorin OR lorita OR lotadine OR lotarin OR lowadina OR mosedin OR noratin OR notamin OR onemin OR optimin OR polaratyne OR proactin OR pylor OR restamine OR ridamin OR rihest OR rinityn OR rityne OR roleta OR rotifar OR sensibit OR sohotin OR tidilor OR tirlor OR toradine OR velodan OR versal OR voratadine OR zeos ^{1,3} 'laredine'/exp OR 'laredine' OR 'lergja'/exp OR 'lergja' OR 'lertamine'/exp OR 'lertamine' OR 'lindine'/exp OR 'lindine' OR 'lisino'/exp OR 'lisino' OR 'lisono'/exp OR 'lisono' OR 'lobeta'/exp OR 'lobeta' OR 'lodain'/exp OR 'lodain' OR 'lora lich'/exp OR 'lora lich' OR 'lora tabs'/exp OR 'lora tabs' OR 'lorabasics'/exp OR 'lorabasics' OR 'loracert'/exp OR 'loracert' OR 'loraclar'/exp OR 'loraclar' OR 'loraderm'/exp OR 'loraderm' OR 'loradex'/exp OR 'loradex' OR	356	5 865	49

	'loradin'/exp OR loradin OR 'lorahist'/exp OR lorahist OR 'loralerg'/exp OR loralerg OR 'lorano'/exp OR lorano OR 'loranox'/exp OR loranox OR 'lorastine'/exp OR lorastine OR 'loratadura'/exp OR loratadura OR 'loratan'/exp OR loratan OR 'loratazine'/exp OR loratazine OR 'loratidin'/exp OR loratidin OR 'loratidine'/exp OR loratidine OR 'loraton'/exp OR loraton OR 'loratrim'/exp OR loratrim OR 'loratyne'/exp OR loratyne OR 'loraxin'/exp OR loraxin OR 'loreene'/exp OR loreene OR 'lorfast'/exp OR lorfast OR 'lorihis'/exp OR lorihis OR 'lorin'/exp OR lorin OR 'lorita'/exp OR lorita OR 'lotadine'/exp OR lotadine OR 'lotarin'/exp OR lotarin OR 'lowadina'/exp OR lowadina OR 'mosedin'/exp OR mosedin OR 'noratin'/exp OR noratin OR 'notamin'/exp OR notamin OR 'onemin'/exp OR onemin OR 'optimin'/exp OR optimin OR 'polaratyne'/exp OR polaratyne OR 'proactin'/exp OR proactin OR 'pylor'/exp OR pylor OR 'restamine'/exp OR restamine OR 'ridamin'/exp OR ridamin OR 'rihest'/exp OR rihest OR 'rinityn'/exp OR rinityn OR 'rityne'/exp OR rityne OR 'roletra'/exp OR roletra OR 'rotifar'/exp OR rotifar OR 'sensibit'/exp OR sensibit OR 'sohotin'/exp OR sohotin OR 'tidilor'/exp OR tidilor OR 'tirlor'/exp OR tirlor OR 'toradine'/exp OR toradine OR 'velodan'/exp OR velodan OR 'versal'/exp OR versal OR 'voratadine'/exp OR voratadine OR 'zeos'/exp OR zeos ²			
#19	sch 29851 OR sch29851 OR sch-29851 ^{1,3} sch AND 29851 OR 'sch29851'/exp OR sch29851 OR 'sch 29851'/exp OR 'sch 29851' ²	1 230	4 631	9
#20	Wyeth Brand of Loratadine ^{1,3} wyeth AND brand AND of AND ('loratadine'/exp OR loratadine) ²	1 230	1	0
#21	4 (8 chloro 5, 6 dihydro 11h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridin 11 ylidene) 1 piperidinecarboxylic acid ethyl ester OR 8 chloro 11 (1 ethoxycarbonyl 4 piperidylidene) 6, 11 dihydro 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine OR 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (1 carboethoxy 4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine ¹ '4 (8 chloro 5, 6 dihydro 11h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridin 11 ylidene) 1 piperidinecarboxylic acid ethyl ester or 8 chloro 11 (1 ethoxycarbonyl 4 piperidylidene) 6, 11 dihydro 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine or 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (1 carboethoxy 4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine' ²	0	0	-
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21^{1,2} #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20³	241 844	6 179	657
Razem (desloratadyna vs loratadyna)				
#23	#12 AND #22	1 232	836	117
#24	#5 AND #23	607	363	88
#25	#24*	388	37	-
#26	#25**	361	35	-
Komparator 2 – refundowana technologia opcjonalna (cetyryzyna)				
#27	cetirizine ^{1,3} 'cetirizine'/exp OR cetirizine ²	1 433	5 618	678
#28	acidrine OR adezio OR agelmin OR alercet OR alerid OR alerlisin OR alertop OR alerviden OR aletir OR alled OR allertec OR alltec OR alzytec OR betarhin OR cerazine OR cerini OR cerotec OR cesta OR cetalerq OR cethis OR cetimin OR cetin OR cetirax OR Ceterifug OR cetirin OR cetizin OR cetrimed OR cetrine OR cetrizet OR cetrizin OR cetymin OR cistamine OR dealergy OR falergi OR finallerg OR histazine OR histica OR incidal-od OR lergium OR nosemin OR nosmin OR ozen OR prixae OR razene OR reactine OR rhizin OR risima OR ryvel OR ryzen OR sancotec OR selitex OR setizin OR simtec OR sutac OR symitec OR terizin OR terzine OR vick-zyrt OR Voltric OR virlix OR zenriz OR zensil OR zeran OR zertine OR zetir OR zicet OR zinec OR zirtec OR zirtek OR zirtin OR zyllergy OR zymed OR zyrac OR yrazine OR zyrcon OR zyrlex OR zyrtec OR zyrtex ^{1,3} 'acidrine'/exp OR acidrine OR 'adezio'/exp OR adezio OR 'agelmin'/exp OR agelmin OR 'alercet'/exp OR alercet OR 'alerid'/exp OR alerid OR 'alerlisin'/exp OR alerlisin OR 'alertop'/exp OR alertop OR 'alerviden'/exp OR alerviden OR 'aletir'/exp OR aletir OR 'alled'/exp OR alled OR 'allertec'/exp OR allertec OR 'alltec'/exp OR alltec OR 'alzytec'/exp OR alzytec OR 'betarhin'/exp OR betarhin OR 'cerazine'/exp OR cerazine OR 'cerini'/exp OR cerini OR 'cerotec'/exp OR cerotec OR 'cesta'/exp OR cesta OR 'cetalerq'/exp OR cetalerq OR 'cethis'/exp OR cethis OR 'cetimin'/exp OR cetimin OR 'cetin'/exp OR cetin OR 'cetirax'/exp OR cetirax OR 'ceterifug'/exp OR ceterifug OR 'cetirin'/exp OR cetirin OR 'cetizin'/exp OR cetizin OR 'cetrimed'/exp OR cetrimed OR 'cetrine'/exp OR cetrine OR 'cetrizet'/exp OR cetrizet OR 'cetrizin'/exp OR cetrizin OR 'cetymin'/exp OR cetymin OR	7 091	16 235	193

	'cistamine'/exp OR cistamine OR 'deallergy'/exp OR deallergy OR 'falergi'/exp OR falergi OR 'finalleg'/exp OR finalleg OR 'histazine'/exp OR histazine OR 'histica'/exp OR histica OR 'incidal od'/exp OR 'incidal od' OR 'lergium'/exp OR lergium OR 'nosemin'/exp OR nosemin OR 'nosmin'/exp OR nosmin OR 'ozen'/exp OR ozen OR 'prixlae'/exp OR prixlae OR 'razene'/exp OR razene OR 'reactine'/exp OR reactine OR 'rhizin'/exp OR rhizin OR 'risima'/exp OR risima OR 'ryvel'/exp OR ryvel OR 'ryzen'/exp OR ryzen OR 'sancotec'/exp OR sancotec OR 'selitex'/exp OR selitex OR 'setizin'/exp OR setizin OR 'simtec'/exp OR simtec OR 'sutac'/exp OR sutac OR 'symitec'/exp OR symitec OR 'terizin'/exp OR terizin OR 'terzine'/exp OR terzine OR 'vick zyrt'/exp OR 'vick zyrt' OR voltric OR 'virlix'/exp OR virlix OR 'zenriz'/exp OR zenriz OR 'zensil'/exp OR zensil OR 'zeran'/exp OR zeran OR 'zertine'/exp OR zertine OR 'zetir'/exp OR zetir OR 'zicet'/exp OR zicet OR 'zinex'/exp OR zinex OR 'zirtec'/exp OR zirtec OR 'zirtek'/exp OR zirtek OR 'zirtin'/exp OR zirtin OR 'zyllegry'/exp OR zyllegry OR 'zymed'/exp OR zymed OR 'zyrac'/exp OR zyrac OR 'zyrazine'/exp OR zyrazine OR 'zyrcon'/exp OR zyrcon OR 'zyrlex'/exp OR zyrlax OR 'zyrtec'/exp OR zyrtec OR 'zyrtek'/exp OR zyrtek ²			
#29	Cetirizin AL OR Cetirizin AZU OR Ceti TAD OR Ceti-Puren OR Cetiderm OR Cetidura OR Cetil von ct OR CetiLich OR Cetirigamma OR Cetirlan ^{1,3} cetirizin AND al OR cetirizin AND ('azu'/exp OR azu) OR ceti AND tad OR 'ceti puren' OR cetiderm OR cetidura OR cetil AND von AND ct OR cetilich OR cetirigamma OR cetirlan ²	1 433	0	0
#30	P-071 OR P 071 OR P071 ^{1,3} 'p 071'/exp OR 'p 071' OR p AND 071 OR p071 ²	1 511	4 976	231
#31	(2-(4-((4-Chlorophenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyl)ethoxy)acetic acid OR [2 [4 (4 chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyl] ethoxy] acetic acid OR [2 [4 (para chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyl] ethoxy] acetic acid OR [2 [4 [(4 chlorophenyl) phenylmethyl] 1 piperazinyl] ethoxy] acetic acid ¹ '(2-(4-((4-chlorophenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyl)ethoxy)acetic acid or [2 [4 (4 chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyl] ethoxy] acetic acid or [2 [4 (para chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyl] ethoxy] acetic acid or [2 [4 [(4 chlorophenyl) phenylmethyl] 1 piperazinyl] ethoxy] acetic acid' ²	0	0	-
#32	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 ^{1,2} #27 OR #28 OR #29 OR #30 ³	7 169	21 319	1 083
Razem (desloratadyna vs cetyryzyna)				
#33	#12 AND #32	333	757	25
#34	#5 AND #33	211	377	24
#35	#34*	105	35	-
#36	#35**	104	34	-
Komparator 3 – refundowana technologia opcjonalna (lewocetyryzyna)				
#37	levocetirizine ^{1,3} 'levocetirizine'/exp OR levocetirizine ²	268	1 057	150
#38	Xyzal OR Xusal ^{1,3} 'xyzal'/exp OR xyzal OR 'xusal'/exp OR xusal ²	268	1 022	6
#39	UCB brand of levocetirizine dihydrochloride ^{1,3} ucb AND brand AND of AND ('levocetirizine'/exp OR levocetirizine) AND dihydrochloride ²	268	0	0
#40	(2-(4-((R)-p-chloro-alpha-phenylbenzyl)-1-piperazinyl)ethoxy)acetic acid ^{1,3} '(2-(4-((r)-p-chloro-alpha-phenylbenzyl)-1-piperazinyl)ethoxy)acetic acid' ²	0	0	0
#41	#37 OR #38 OR #39 OR #40 ^{1,2,3}	268	1 058	151
Razem (desloratadyna vs lewocetyryzyna)				
#42	#12 AND #41	92	528	34
#43	#5 AND #42	64	290	28
#44	#43*	32	26	-
#45	#44**	32	26	-

Central Register of Controlled Trials. * zastosowane filtry: baza Pubmed - Humans, Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, tylko Embase; baza Cochrane – nie stosowano. ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, EMBASE – English, French, German, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej

wiarygodności z grupą, w których porównywano bezpośrednio skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) z wybranymi, refundowanymi opcjami terapeutycznymi tj. loratadyną, cetyryzyną oraz lewocetyryzyną (płynne postacie leków).

Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne opisane w 1 publikacji, w której oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) względem placebo w populacji pediatrycznej z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych, a także 5 badań klinicznych przeprowadzonych bez grupy kontrolnej, w których analizowano efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i/lub profil bezpieczeństwa) zastosowania desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu w populacji pacjentów pediatrycznych w analizowanych wskazaniach. Odnaleziono również 2 badania dotyczące oceny właściwości farmakokinetycznych desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego w grupie dzieci zdrowych.

Ze względu na brak wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych, jak również badań o niższej wiarygodności z grupą bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny (roztwór doustny) z refundowanymi opcjami terapeutycznymi: loratadyną, cetyryzyną i lewocetyryzyną (płynne postacie leków) zdecydowano się na próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora. W tabeli poniżej przedstawiono strategię i wyniki wyszukiwania badań klinicznych dotyczących loratadyny lub cetyryzyny lub lewocetyryzyny (płynne postacie leków) stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, w celu identyfikacji wszystkich potencjalnych komparatorów, za pomocą których możliwe byłoby przeprowadzenie porównań pośrednich.

18.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównanie pośrednie)

Loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna

Tabela 17. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR allergic rhinopathy OR rhinitis allergica ^{1,3} allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis) OR allergic AND rhinitides OR allergic AND ('rhinopathy'/exp OR rhinopathy) OR 'rhinitis'/exp	22 398	214	4 108

	OR rhinitis AND allergica ²			
#2	hay fever OR hayfever OR pollen allergy OR pollinosis OR pollinoses ^{1,3} 'hay'/exp OR hay AND ('fever'/exp OR fever) OR 'hayfever'/exp OR hayfever OR 'pollen'/exp OR pollen AND ('allergy'/exp OR allergy) OR 'pollinosis'/exp OR pollinosis OR pollinoses ²	16 631	23 007	1 690
#3	urticaria ^{1,2,3}	17 376	32 451	1 093
#4	hives OR weal OR wheal OR whealing ^{1,3} 'hives'/exp OR hives OR 'weal'/exp OR weal OR 'wheal'/exp OR wheal OR 'whealing'/exp OR whealing ²	19 605	31 919	783
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4 ^{1,2,3}	44 174	55 971	6 188
Komparator 1 – refundowana technologia opcjonalna (loratadyna)				
#6	loratadine ^{1,3} 'loratadine'/exp OR loratadine ²	1 230	4 730	589
#7	aerotina OR alavert OR alerfast OR alernitis OR alertadin OR allerta OR allertyn OR allohex OR ambrace OR analergal OR anhisssen OR anlos OR ardin OR bonalerg OR caradine OR carin OR clarium OR civeran OR clalodine OR claratyne OR clarid OR claritin OR claritine OR clarityn OR clarityne OR cronitin OR cronopen OR curyken OR demazin anti-allergy OR ezasmin OR ezede OR finska OR frenaler OR fristamin OR genadine OR halodin OR hislorex OR histalor OR histaloran OR j-tadine OR klarihist OR klinset ^{1,3} 'aerotina'/exp OR aerotina OR 'alavert'/exp OR alavert OR 'alerfast'/exp OR alerfast OR 'alernitis'/exp OR alernitis OR 'alertadin'/exp OR alertadin OR 'allerta'/exp OR allerta OR 'allertyn'/exp OR allertyn OR 'allohex'/exp OR allohex OR 'ambrace'/exp OR ambrace OR 'analergal'/exp OR analergal OR 'anhisssen'/exp OR anhisssen OR 'anlos'/exp OR anlos OR 'ardin'/exp OR ardin OR 'bonalerg'/exp OR bonalerg OR 'caradine'/exp OR caradine OR 'carin'/exp OR carin OR 'clarium'/exp OR clarium OR 'civeran'/exp OR civeran OR 'clalodine'/exp OR clalodine OR 'claratyne'/exp OR claratyne OR 'clarid'/exp OR clarid OR 'claritin'/exp OR claritin OR 'claritine'/exp OR claritine OR 'clarityn'/exp OR clarityn OR 'clarityne'/exp OR clarityne OR 'cronitin'/exp OR cronitin OR 'cronopen'/exp OR cronopen OR 'curyken'/exp OR curyken OR 'demazin'/exp OR demazin AND 'anti allergy' OR 'ezasmin'/exp OR ezasmin OR 'ezede'/exp OR ezede OR 'finska'/exp OR finska OR 'frenaler'/exp OR frenaler OR 'fristamin'/exp OR fristamin OR 'genadine'/exp OR genadine OR 'halodin'/exp OR halodin OR 'hislorex'/exp OR hislorex OR 'histalor'/exp OR histalor OR 'histaloran'/exp OR histaloran OR 'j tadine'/exp OR 'j tadine' OR 'klarihist'/exp OR klarihist OR 'klinset'/exp OR klinset ²	241 507	4 846	48
#8	laredine OR lergia OR lertamine OR lindine OR lisino OR lisono OR lobeta OR lodain OR lora-lich OR lora-tabs OR lorabasics OR loracert OR loraclar OR loraderm OR loradex OR loradin OR loraHist OR loralerg OR lorano OR loranox OR lorastine OR loratadura OR loratan OR loratazine OR loratidin OR loratidine OR loraton OR loratrim OR loratyne OR loraxin OR loreen OR lorfast OR loriHis OR lorin OR lorita OR lotadine OR lotarin OR lowadina OR mosedin OR noratin OR notamin OR onemin OR optimin OR polaratyne OR proactin OR pylor OR restamine OR ridamin OR rihest OR rinityn OR rityne OR roletra OR rotifar OR sensibit OR sohotin OR tidilor OR tirlor OR toradine OR velodan OR versal OR voratadine OR zeos ^{1,3} 'laredine'/exp OR laredine OR 'lergia'/exp OR lergia OR 'lertamine'/exp OR lertamine OR 'lindine'/exp OR lindine OR 'lisino'/exp OR lisino OR 'lisono'/exp OR lisono OR 'lobeta'/exp OR lobeta OR 'lodain'/exp OR lodain OR 'lora lich'/exp OR 'lora lich' OR 'lora tabs'/exp OR 'lora tabs' OR 'lorabasics'/exp OR lorabasics OR 'loracert'/exp OR loracert OR 'loraclar'/exp OR loraclar OR 'loraderm'/exp OR loraderm OR 'loradex'/exp OR loradex OR 'loradin'/exp OR loradin OR 'loraHist'/exp OR loraHist OR 'loralerg'/exp OR loralerg OR 'lorano'/exp OR lorano OR 'loranox'/exp OR loranox OR 'lorastine'/exp OR lorastine OR 'loratadura'/exp OR loratadura OR 'loratan'/exp OR loratan OR 'loratazine'/exp OR loratazine OR 'loratidin'/exp OR loratidin OR 'loratidine'/exp OR loratidine OR 'loraton'/exp OR loraton OR 'loratrim'/exp OR loratrim OR 'loratyne'/exp OR loratyne OR 'loraxin'/exp OR loraxin OR 'loreen'/exp OR loreen OR 'lorfast'/exp OR lorfast OR 'loriHis'/exp OR loriHis OR 'lorin'/exp OR lorin OR 'lorita'/exp OR lorita OR 'lotadine'/exp OR lotadine OR 'lotarin'/exp OR lotarin OR 'lowadina'/exp OR lowadina OR 'mosedin'/exp OR mosedin OR 'noratin'/exp OR noratin OR 'notamin'/exp OR notamin OR 'onemin'/exp OR onemin OR 'optimin'/exp OR optimin OR 'polaratyne'/exp OR polaratyne OR 'proactin'/exp OR proactin OR 'pylor'/exp OR pylor OR 'restamine'/exp OR restamine OR	356	5 865	49

	'ridamin'/exp OR ridamin OR 'rihest'/exp OR rihest OR 'rinityn'/exp OR rinityn OR 'rityne'/exp OR rityne OR 'roletra'/exp OR roletra OR 'rotifar'/exp OR rotifar OR 'sensibit'/exp OR sensibil OR 'sohotin'/exp OR sohotin OR 'tidilor'/exp OR tidilor OR 'tirlor'/exp OR tirlor OR 'toradine'/exp OR toradine OR 'velodan'/exp OR velodan OR 'versal'/exp OR versal OR 'voratadine'/exp OR voratadine OR 'zeos'/exp OR zeos ²			
#9	sch 29851 OR sch29851 OR sch-29851 ^{1,3} sch AND 29851 OR 'sch29851'/exp OR sch29851 OR 'sch 29851'/exp OR 'sch 29851' ²	1 230	4 631	9
#10	Wyeth Brand of Loratadine ^{1,3} wyeth AND brand AND of AND ('loratadine'/exp OR loratadine) ²	1 230	1	0
#11	4 (8 chloro 5, 6 dihydro 11h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridin 11 ylidene) 1 piperidinecarboxylic acid ethyl ester OR 8 chloro 11 (1 ethoxycarbonyl 4 piperidylidene) 6, 11 dihydro 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine OR 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (1 carboethoxy 4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine ¹ '4 (8 chloro 5, 6 dihydro 11h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridin 11 ylidene) 1 piperidinecarboxylic acid ethyl ester or 8 chloro 11 (1 ethoxycarbonyl 4 piperidylidene) 6, 11 dihydro 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine or 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (1 carboethoxy 4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine' ²	0	0	-
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11^{1,2} #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10³	241 844	6 179	657
Razem (problem zdrowotny + loratadyna)				
#13	#5 AND #12	1 042	1 326	448
#14	#13*	488	212	-
#15	#14**	458	208	-
Komparator 2 – refundowana technologia opcjonalna (cetyryzyna)				
#16	cetirizine ^{1,3} 'cetirizine'/exp OR cetirizine ²	1 433	5 618	678
#17	acidrine OR adezio OR agelmin OR alercet OR alerid OR alerisin OR alertop OR alerviden OR aletir OR alled OR allertec OR alltec OR alzytec OR betarhin OR cerazine OR cerini OR cerotec OR cesta OR cetalog OR cethis OR cetimin OR cetin OR cetirax OR Ceterifug OR cetirin OR cetizin OR cetrimed OR cetrine OR cetrizet OR cetrizin OR cetymin OR cistamine OR deallergy OR falergi OR finalerg OR histazine OR histica OR incidal-od OR lergium OR nosemin OR nosmin OR ozen OR prixae OR razene OR reactine OR rhizin OR risima OR ryvel OR ryzen OR sancotec OR selitex OR setizin OR simtec OR sutac OR symitec OR terizin OR terzine OR 'vick-zyrt' OR Voltric OR virlix OR zenriz OR zensil OR zeran OR zertine OR zetir OR zicet OR zinex OR zirtec OR zirtek OR zirtin OR zyllergy OR zymed OR zyrac OR zyrazine OR zyrcon OR zyrlex OR zyrtec OR zyrtex ^{1,3} 'acidrine'/exp OR acidrine OR 'adezio'/exp OR adezio OR 'agelmin'/exp OR agelmin OR 'alercet'/exp OR alercet OR 'alerid'/exp OR alerid OR 'alerisin'/exp OR alerisin OR 'alertop'/exp OR alertop OR 'alerviden'/exp OR alerviden OR 'aletir'/exp OR aletir OR 'alled'/exp OR alled OR 'allertec'/exp OR allertec OR 'alltec'/exp OR alltec OR 'alzytec'/exp OR alzytec OR 'betarhin'/exp OR betarhin OR 'cerazine'/exp OR cerazine OR 'cerini'/exp OR cerini OR 'cerotec'/exp OR cerotec OR 'cesta'/exp OR cesta OR 'cetalog'/exp OR cetalog OR 'cethis'/exp OR cethis OR 'cetimin'/exp OR cetimin OR 'cetin'/exp OR cetin OR 'cetirax'/exp OR cetirax OR ceterifug OR 'cetirin'/exp OR cetirin OR 'cetizin'/exp OR cetizin OR 'cetrimed'/exp OR cetrimed OR 'cetrine'/exp OR cetrine OR 'cetrizet'/exp OR cetrizet OR 'cetrizin'/exp OR cetrizin OR 'cetymin'/exp OR cetymin OR 'cistamine'/exp OR cistamine OR 'deallergy'/exp OR deallergy OR 'falergi'/exp OR falergi OR 'finalerg'/exp OR finalerg OR 'histazine'/exp OR histazine OR 'histica'/exp OR histica OR 'incidal od'/exp OR 'incidal od' OR 'lergium'/exp OR lergium OR 'nosemin'/exp OR nosemin OR 'nosmin'/exp OR nosmin OR 'ozen'/exp OR ozen OR 'prixae'/exp OR prixae OR 'razene'/exp OR razene OR 'reactine'/exp OR reactine OR 'rhizin'/exp OR rhizin OR 'risima'/exp OR risima OR 'ryvel'/exp OR ryvel OR 'ryzen'/exp OR ryzen OR 'sancotec'/exp OR sancotec OR 'selitex'/exp OR selitex OR 'setizin'/exp OR setizin OR 'simtec'/exp OR simtec OR 'sutac'/exp OR sutac OR 'symitec'/exp OR symitec OR 'terizin'/exp OR terizin OR 'terzine'/exp OR terzine OR 'vick zyrt'/exp OR 'vick zyrt' OR voltric OR 'virlix'/exp OR virlix OR 'zenriz'/exp OR zenriz OR 'zensil'/exp OR zensil OR 'zeran'/exp OR zeran OR 'zertine'/exp OR zertine OR 'zetir'/exp OR zetir OR 'zicet'/exp OR zicet OR 'zinex'/exp OR zinex OR 'zirtec'/exp OR zirtec OR 'zirtek'/exp OR	7 091	16 235	193

	zirtex OR 'zirtin'/exp OR zirtin OR 'zyllegry'/exp OR zyllegry OR 'zymed'/exp OR zymed OR 'zyrac'/exp OR zyrac OR 'zyrazine'/exp OR zyrazine OR 'zyrcon'/exp OR zyrcon OR 'zyrlex'/exp OR zyrlax OR 'zyrtec'/exp OR zyrtec OR 'zyrtek'/exp OR zyrtek ²			
#18	Cetirizin AL OR Cetirizin AZU OR Ceti TAD OR Ceti-Puren OR Cetiderm OR Cetidura OR Cetil von ct OR CetiLich OR Cetirigamma OR Cetirlan ^{1,3} cetirizin AND al OR cetirizin AND ('azu'/exp OR azu) OR ceti AND tad OR 'ceti puren' OR cetiderm OR cetidura OR cetil AND von AND ct OR cetilich OR cetirigamma OR cetirlan ²	1 433	0	0
#19	P-071 OR P 071 OR P071 ^{1,3} 'p 071'/exp OR 'p 071' OR p AND 071 OR p071 ²	1 511	4 976	231
#20	(2-(4-((4-Chlorophenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyloxy)acetic acid OR [2 [4 (4 chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] acetic acid OR [2 [4 (para chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] acetic acid OR [2 [4 [(4 chlorophenyl) phenylmethyl] 1 piperazinyloxy] acetic acid ¹ '(2-(4-((4-chlorophenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyloxy)acetic acid or [2 [4 (4 chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] acetic acid or [2 [4 (para chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] acetic acid or [2 [4 [(4 chlorophenyl) phenylmethyl] 1 piperazinyloxy] acetic acid' ²	0	0	-
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20^{1,2} #16 OR #17 OR #18 OR #19³	7 169	21 319	1 083
Razem (problem zdrowotny + cetyryzyna)				
#22	#5 AND #21	742	1 888	474
#23	#22*	468	268	-
#24	#23**	449	263	-
Komparator 3 – refundowana technologia opcjonalna (lewocetyryzyna)				
#25	levocetirizine ^{1,3} 'levocetirizine'/exp OR levocetirizine ²	268	1 057	150
#26	Xyzal OR Xusal ^{1,3} 'xyzal'/exp OR xyzal OR 'xusal'/exp OR xusal ²	268	1 022	6
#27	UCB brand of levocetirizine dihydrochloride ^{1,3} ucb AND brand AND of AND ('levocetirizine'/exp OR levocetirizine) AND dihydrochloride ²	268	0	0
#28	(2-(4-((R)-p-chloro-alpha-phenylbenzyl)-1-piperazinyloxy)acetic acid ^{1,3} '(2-(4-((r)-p-chloro-alpha-phenylbenzyl)-1-piperazinyloxy)acetic acid' ²	0	0	0
#29	#25 OR #26 OR #27 OR #28^{1,2,3}	268	1 058	151
Razem (problem zdrowotny + lewocetyryzyna)				
#30	#5 AND #29	171	472	110
#31	#30*	96	63	-
#32	#31**	93	63	-

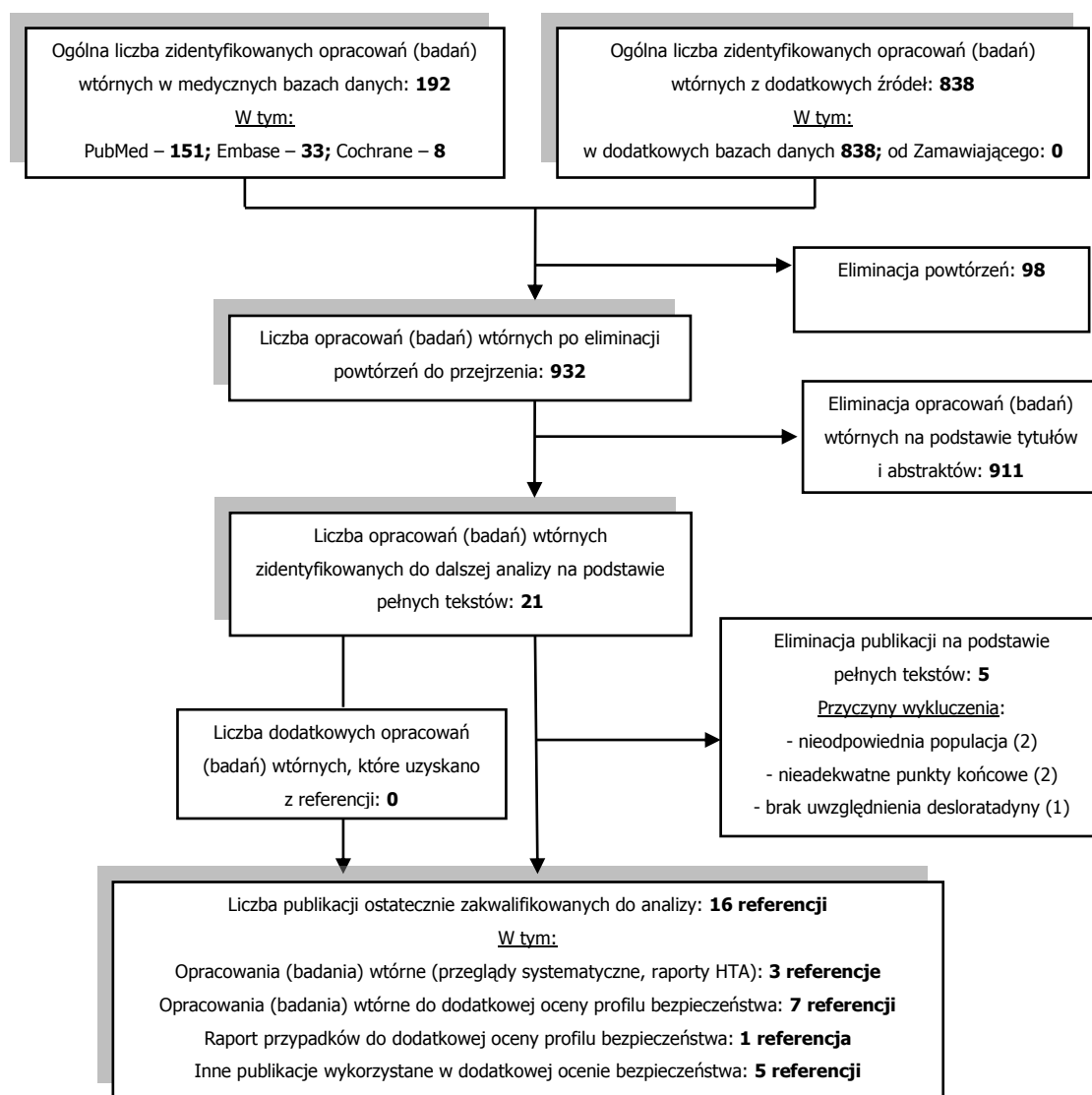
Central Register of Controlled Trials. * zastosowane filtry: baza Pubmed - Humans, Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, tylko Embase; baza Cochrane – nie stosowano. ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, EMBASE – English, French, German, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano efekty kliniczne zastosowania loratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu do placebo, 2 randomizowane badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną cetyryzyny (syrop) względem placebo, a także 2 randomizowane badania kliniczne opisane w 1 publikacji dotyczące bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa lewocetyryzyny (roztwór doustny) względem placebo w populacji pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, czyli badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego z technologią wnioskowaną tj. desloratadyną w oparciu o zidentyfikowane wcześniej badania dotyczące bezpośredniego porównania desloratadyny z placebo w analizowanych wskazaniach.

18.1.4. Wyniki przeszukiwania medycznych baz danych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

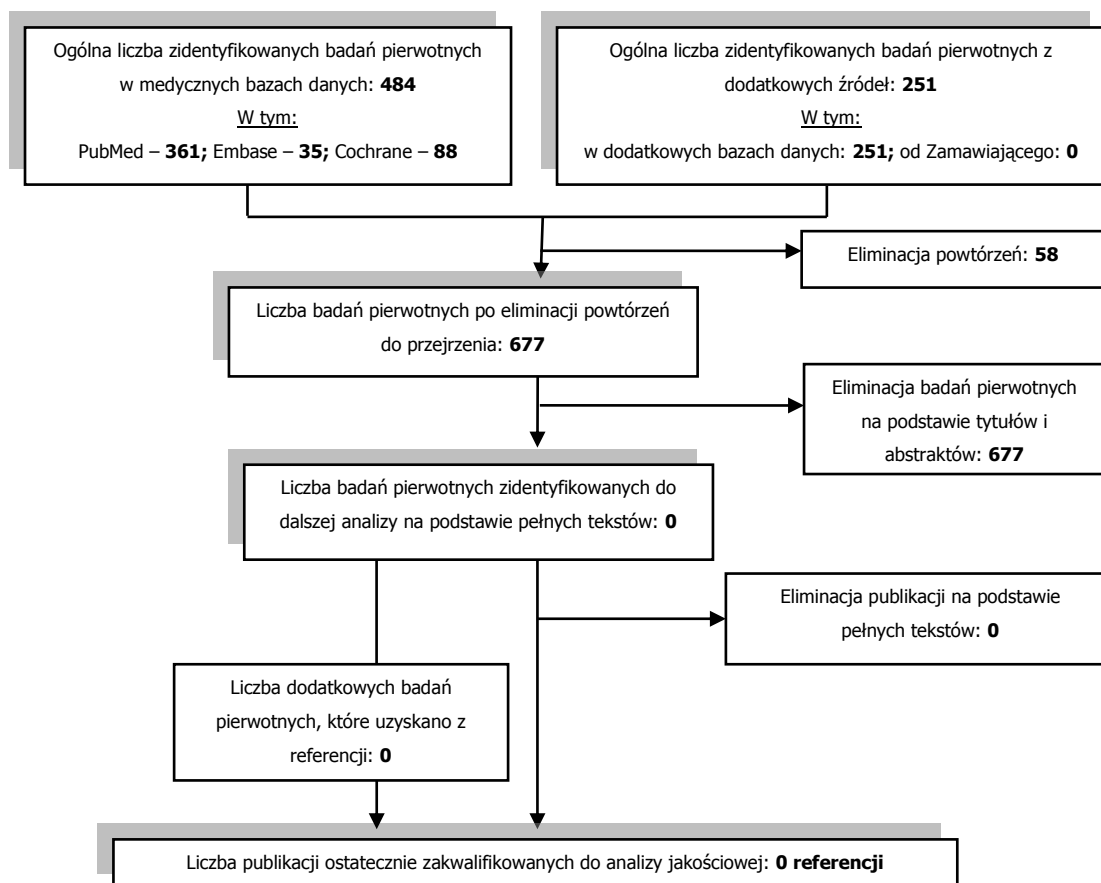
Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z PRISMA) dotyczące wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane*), w którym zawierały się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ badań klinicznych).



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

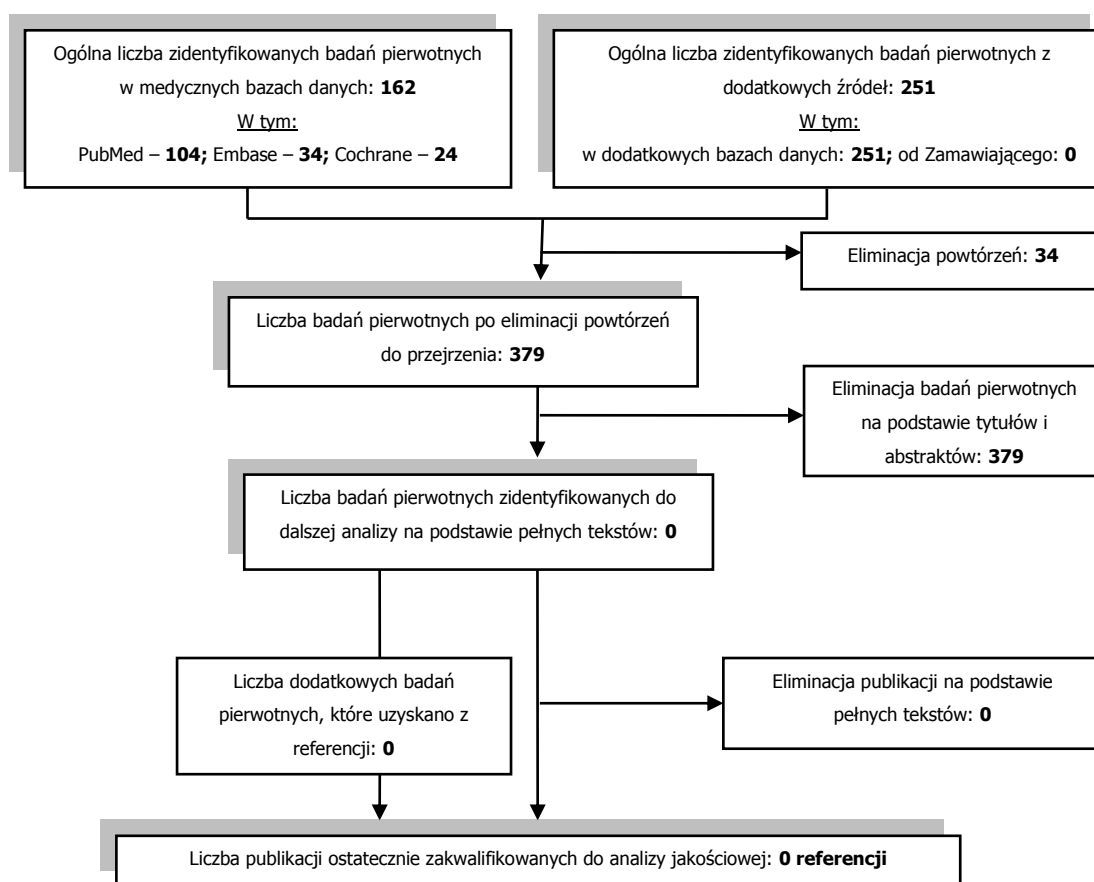
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Do analizy włączono ostatecznie 16 opracowań. W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono ogółem 13 referencji: informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa® [18] (roztwór doustny), [19] (tabletki), Charakterystyki Produktu Leczniczego Aerius® [20] (tabletki), streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Aerius® [21], informacje odnalezione na stronie internetowej *Health Canada* [22], a także wyniki i wnioski z raportu przypadków [23] oraz opracowań (badań) wtórnych dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania leków przeciwhistaminowych, w tym także desloratadyny, ze szczególnym uwzględnieniem płynnych postaci leku (roztwór doustny/ syrop) podawanych w populacji pediatrycznej [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30]. Odnaleziono także 1 opracowanie (badanie) wtórne dotyczące zastosowania leków

przeciwhistaminowych u dzieci [31] oraz 2 opracowania będące raportami *European Medicines Agency* (EMA) dotyczące zastosowania desloratadyny w postaci roztworu doustnego/ syropu w populacji pediatrycznej [32] oraz dotyczące właściwości farmakodynamicznych oraz efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej zarówno w postaci tabletek, jak i syropu doustnego [33].



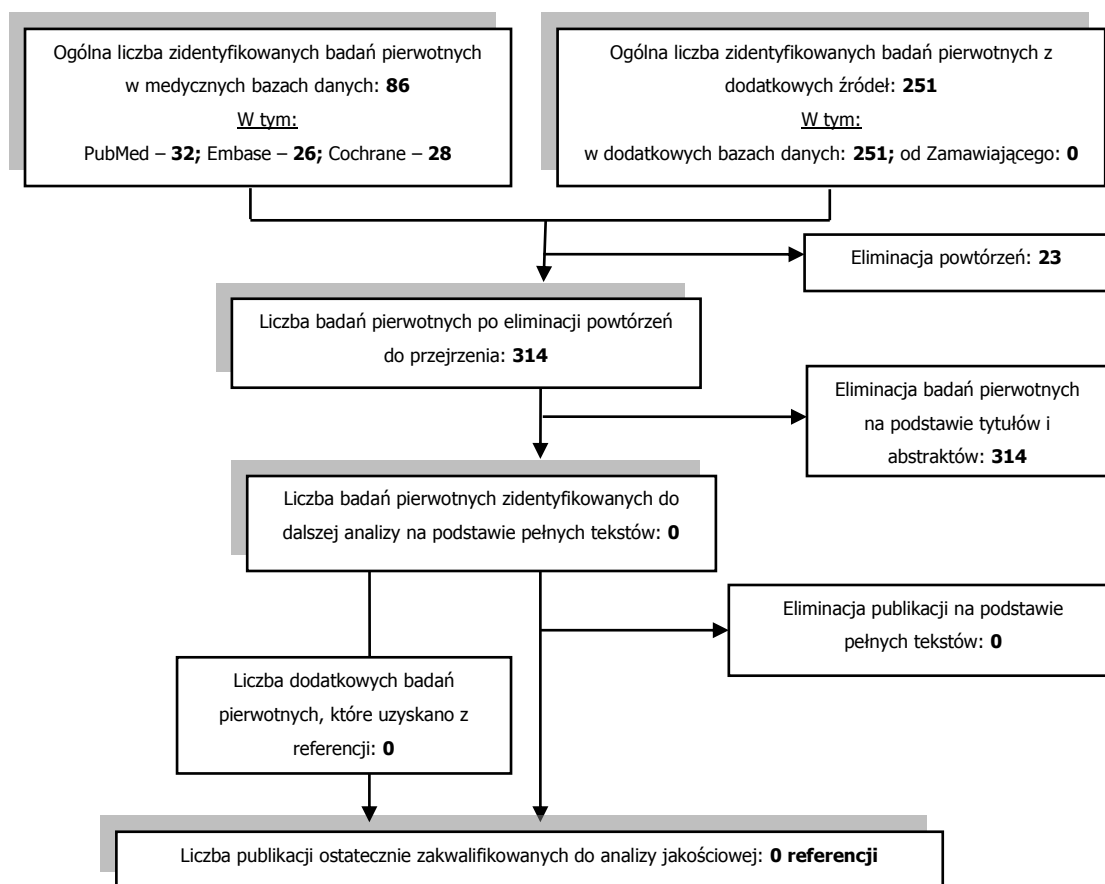
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu do loratadyny (preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu).

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do loratadyny - preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu stosowane w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.



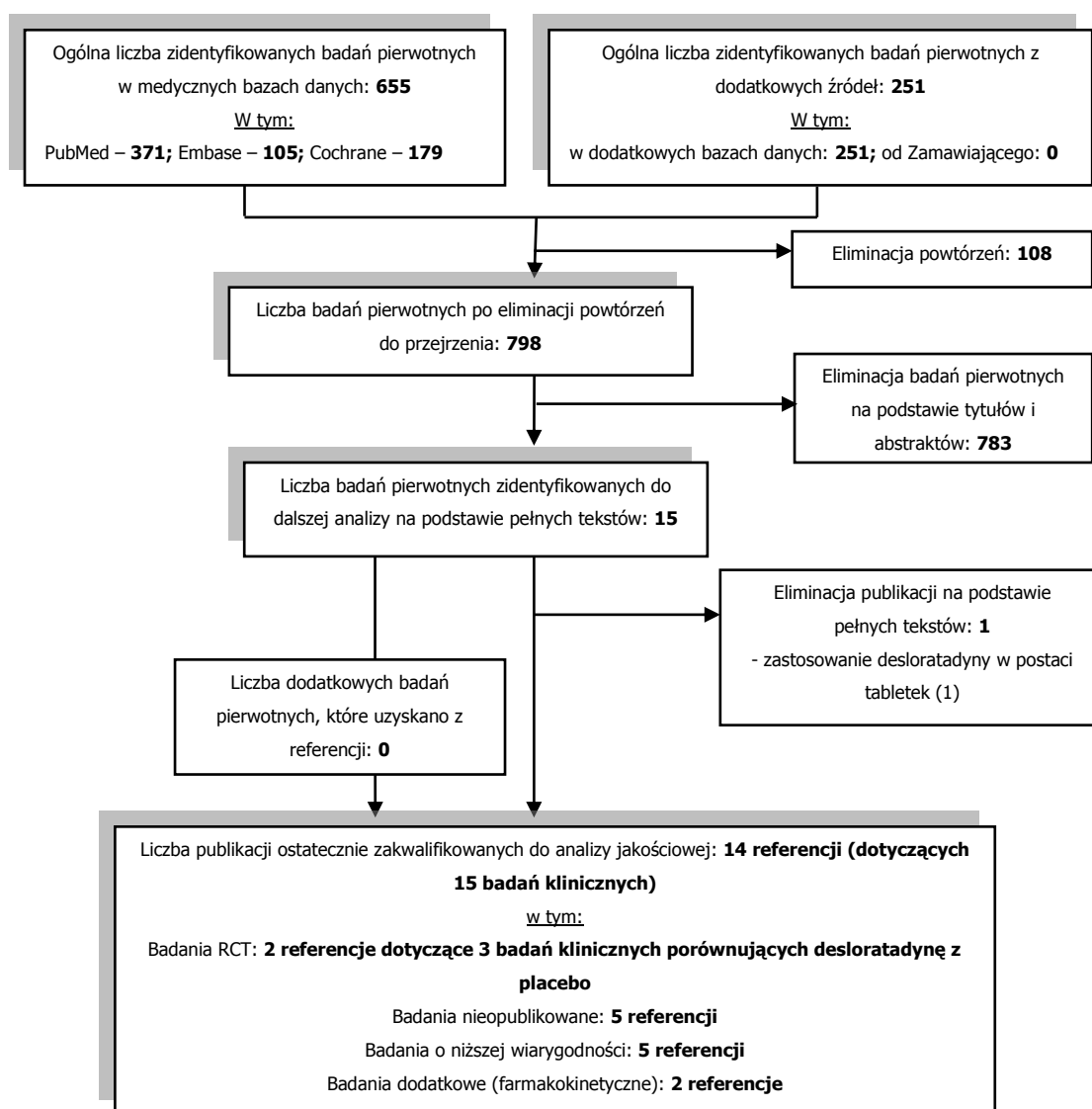
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu do cetyryzyny (preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu).

Przeprowadzone przeszukiwanie medycznych baz danych nie przyniosło rezultatów w postaci odnalezienia randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną desloratadyny z cetyryzyną - preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu stosowane w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny (preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu).

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny - preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu stosowane w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

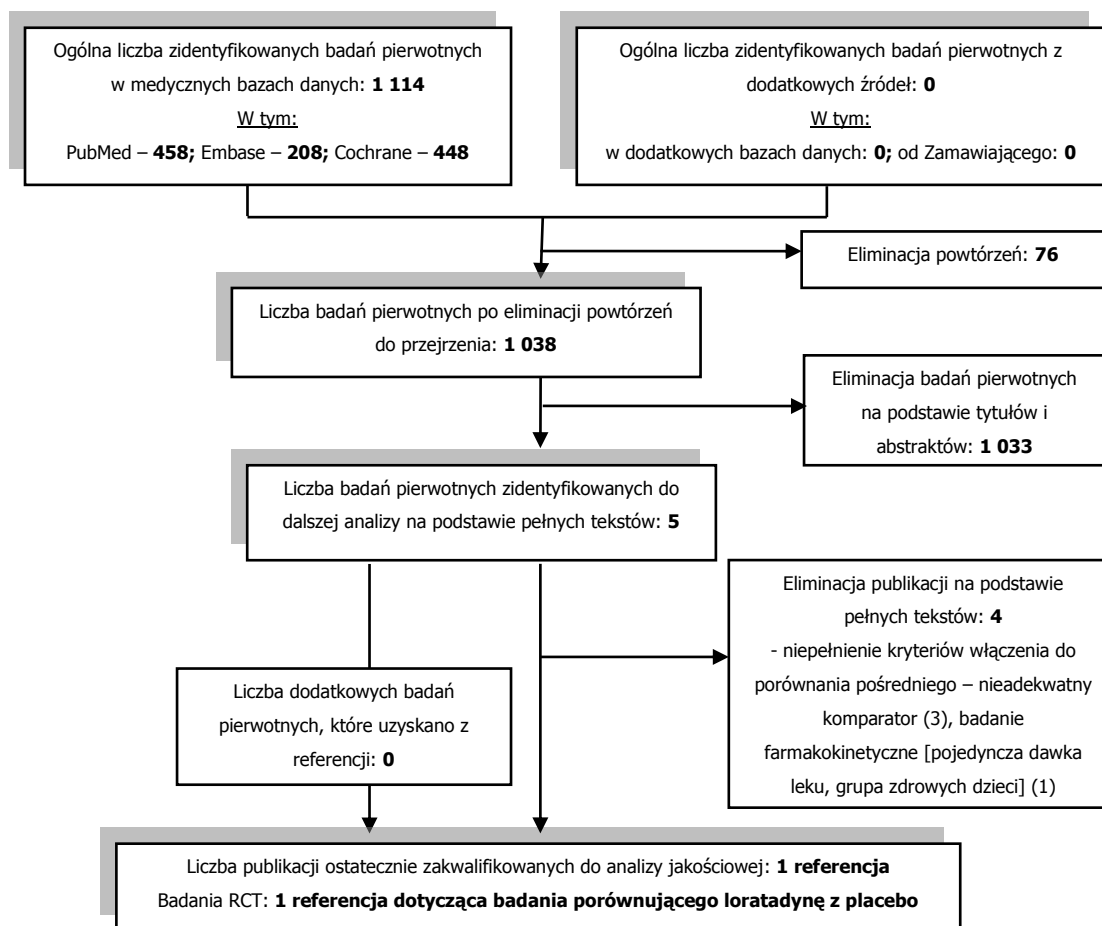


Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (preparat w postaci roztworu doustnego/ syropu).

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono: 2 randomizowane badania kliniczne opisane w 1 publikacji [1], w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 2 do 5 roku życia (1. badanie) oraz pacjentów w wieku od 6 do 11 roku życia (2. badanie) z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów w wieku od 6 miesięcy życia do 2 lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych [2].

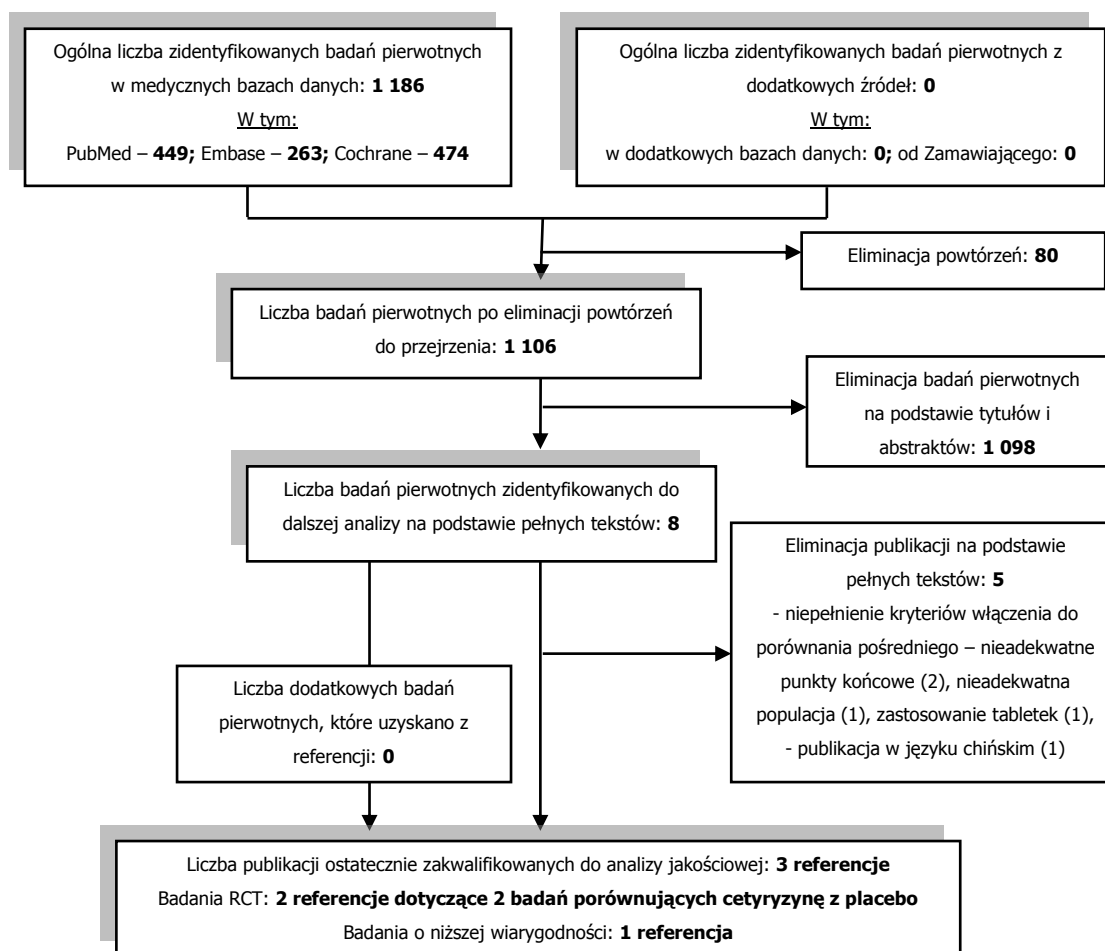
Zidentyfikowane, randomizowane badania kliniczne będą potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego efektów klinicznych desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) z loratadyną, cetyryzyną lub lewocetyryzyną za pomocą wspólnego komparatora.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono ponadto 5 badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w postaci roztworu doustnego/ syropu w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką [7], [8], [9], [10], [11]. Na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 5 nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w postaci roztworu doustnego/ syropu [13], [14], [15], [16], [17]. Ponadto, do niniejszej analizy włączono 2 dodatkowe badania farmakokinetyczne dotyczące desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu u dzieci [34], [35].



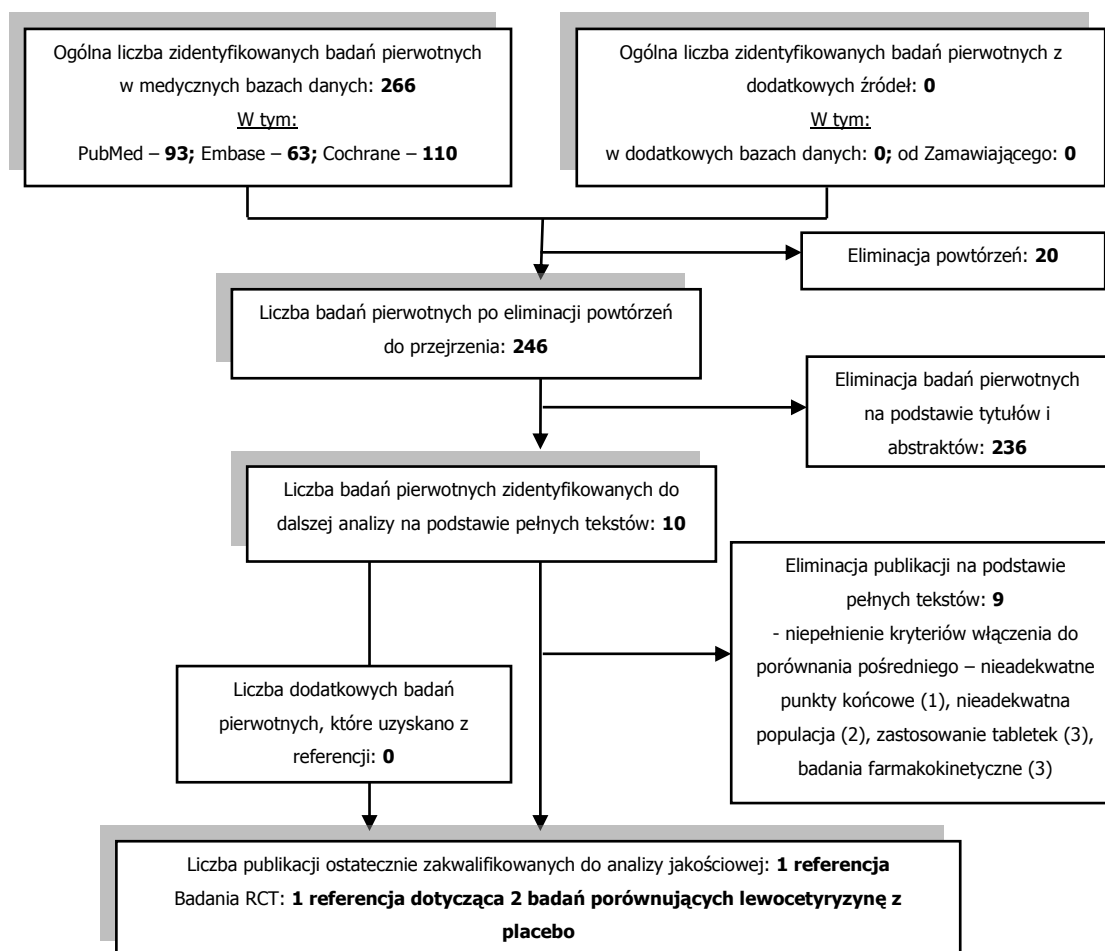
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) loratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (porównanie pośrednie, preparat w postaci roztworu doustnego/ syropu).

W wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny z loratadyną w analizowanych wskazaniach zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące loratadynę (roztwór doustny/ syrop) z placebo [3].



Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) cetyryzyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (porównanie pośrednie, preparat w postaci roztworu doustnego/ syropu).

Ponowne przeszukiwanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną w analizowanych wskazaniach pozwoliło na odnalezienie 2 randomizowanych badań porównujących efekty kliniczne zastosowania cetyryzyny (roztwór doustny/ syrop) względem placebo [4], [5]. Zidentyfikowano także 1 badanie o niższej wiarygodności, w którym analizowano wpływ stosowania cetyryzyny w postaci syropu na poprawę jakości życia pacjentów pediatrycznych [12].



Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) lewocetyryzyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (porównanie pośrednie, preparat w postaci roztworu doustnego/ syropu).

W wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny z lewocetyryzyną w analizowanych wskazaniach zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne porównujące lewocetyryzynę (roztwór doustny/ syrop) z placebo i opisane w 1 publikacji [6].

18.2. Tabelaiczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji, w których desloratadynę lub wybrane komparatory (refundowane technologie opcjonalne):

- stosowano w postaci tabletek lub postaci leku innych niż roztwór, syrop lub krople doustne,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych,
- stosowano w skojarzeniu z innymi lekami,
- stosowano u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i współistniejącą, nasiloną astmą oskrzelową,
- stosowano we wskazaniu innym niż alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywka (np. w atopowym zapaleniu skóry).

Spośród opracowań (badań) wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego lub nie dotyczyły bezpośrednio płynnej postaci analizowanego preparatu (należy jednak zaznaczyć, że do niniejszej analizy włączono 1 opracowanie przeglądowe dotyczące istotnych kwestii w zakresie stosowania leków przeciwhistaminowych u dzieci).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 18. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących desloratadyny (roztwór doustny/ syrop) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania pierwotne dotyczące loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny odnalezione do celów porównania pośredniego; niespełnienie założonych kryteriów włączenia do porównania pośredniego z desloratadyną oraz destawienia wyników (np. zastosowanie preparatu w postaci tabletek, zastosowanie preparatu we wskazaniach innych niż analizowane, ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, uczestnictwo w badaniu zdrowych ochotników)	de Blic et al., 2005 [38], Lee et al., 2009 [39], Ng et al., 2004 [40], Simons 2003 [42], Simons 2004 [46], Wu et al., 2012 [47], Lue et al., 2012 [49], Marcucci et al., 2011 [50], Lutsky et al., 1993 [51], Lai et al., 2002 [52], Potter 2005 [53], Simons 2005 [54], Cranswick et al., 2005 [55], Hussein et al., 2005 [56], Salmun et al., 2000 [59], Boner et al., 1989 [60]
Inne przyczyny (np. publikacja w języku innym niż angielski, niemiecki, francuski lub polski, nieodpowiednie punkty końcowe, nieadekwatna populacja [atopia - ogółem], brak informacji dotyczących desloratadyny)	Simons 2004 [41], Goldsobel 2008 [43], Tang et al., 2000 [44], Costa et al., 2006 [45], Kubacák et al., 2005 [48], Valovirta et al., 2009 [57], Cantani et al., 2001 [58]

18.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

18.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, roztwór doustny)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa® (desloratadyna 0,5 mg/ml, roztwór doustny) firmy Adamed Sp. z o.o. [18].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe – antagoniści receptora H1.

Kod ATC: R06A X27.

Mechanizm działania:

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

Postać farmaceutyczna:

Roztwór doustny. Klarowny, bezbarwny roztwór o smaku owocowym.

Wskazania do stosowania:

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

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 10 ml (5 mg) roztworu doustnego raz na dobę.

Dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat: 2,5 ml (1,25 mg) roztworu doustnego raz na dobę.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat: 5 ml (2,5 mg) roztworu doustnego raz na dobę.

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

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występują krócej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż przez 4 tygodnie) należy leczyć biorąc pod uwagę ocenę historii choroby pacjenta. Leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić w momencie ich ponownego wystąpienia.

W przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (objawy występują przez 4 lub więcej dni

w tygodniu i przez dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie narażenia na alergen.

Produkt leczniczy Hitaxa[®] (roztwór doustny) może być przyjmowany niezależnie od posiłków w celu złagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w tym okresowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa) i pokrzywką. Lekarz przepisujący powinien zdawać sobie sprawę, że większość przypadków zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku poniżej 2 lat jest spowodowana zakażeniem i brak danych dotyczących leczenia infekcyjnego zapalenia błony śluzowej nosa produktem leczniczym Hitaxa[®] (roztwór doustny).

Przeciwwskazania:

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

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna, roztwór doustny) zostały szczegółowo omówione w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny w niniejszym opracowaniu.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: brak danych.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
06.2012 r.

18.3.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Claritine[®] (loratadyna, syrop)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Claritine[®] (loratadyna 1 mg/ml, syrop) firmy Schering-Plough Europe [61].

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe – antagoniści receptora H1.

Kod ATC: R06A X13.

Mechanizm działania:

Loratadyna jest trójpierścieniowym lekiem przeciwhistaminowym, selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. W zalecanych dawkach loratadyna nie wykazuje ośrodkowego działania sedatywnego czy przeciwocholinergicznego u większości populacji. Loratadyna nie wykazuje znaczącego wpływu na receptory H2. Nie ma wpływu na wychwyt norepinefryny i

Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań.



praktycznie nie wywiera wpływu na czynność układu sercowo-naczyniowego i na aktywność układu bodźcotwórczego serca.

Postać farmaceutyczna:

Syrop. Syrop jest przejrzysty, w odcieniach bezbarwnym do jasnożółtego.

Wskazania do stosowania:

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

Dawkowanie i sposób podawania:

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat:

Masa ciała większa niż 30 kg: 10 mg (10 ml syropu – 2 miarki o pojemności 5 ml) raz na dobę.

Masa ciała 30 kg lub mniejsza: 5 mg (5 ml syropu – 1 miarka o pojemności 5 ml) raz na dobę.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 10 mg (10 ml syropu – 2 miarki o pojemności 5 ml) raz na dobę.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Produkt leczniczy Claritine® jest dostępny także w postaci tabletek.

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

Preparat można przyjmować niezależnie od posiłków.

Przeciwwskazania:

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

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 12 lat obserwowano następujące działania niepożądane w porównaniu z placebo: ból głowy (2,7%), nerwowość (2,3%) i zmęczenie (1%). W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów i młodzieży, w zakresie wskazań obejmującym

alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, po podaniu zalecanej dawki 10 mg na dobę, u 2% pacjentów obserwowano działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, w porównaniu do placebo, należą: senność (1,2%), ból głowy (0,6%), zwiększenie apetytu (0,5%) i bezsenność (0,1%).

W poniższej tabeli przedstawiono inne działania niepożądane, jakie bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu na rynek.

Tabela 19. Działania niepożądane, jakie bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu Claritime® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [61].

Układ	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności, suchość w ustach, zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, łysienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/3554.

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

12.04.1995 r., 19.04.2000 r., 06.05.2005 r., 08.09.2006 r., 20.04.2010 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki produktu leczniczego: 27.01.2011 r.

18.3.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zyrtec® (cetyryzyna, roztwór doustny)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zyrtec® (cetyryzyna 1 mg/ml, roztwór doustny) firmy VEDIM Sp. z o.o. [62].

Grupa farmakoterapeutyczna: Pochodne piperazyny.

Kod ATC: R06A E07.

Mechanizm działania:

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

cetyryzyny w zalecanych dawkach poprawia jakość życia pacjentów z przewlekłym i sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Postać farmaceutyczna:

Roztwór doustny. Przezroczysty i bezbarwny płyn.

Wskazania do stosowania:

U dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych:

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

Dawkowanie i sposób podawania:

Dzieci w wieku od 2 lat do 6 lat: 2,5 mg (2,5 ml roztworu – pół łyżki miarowej) dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat: 5 mg (5 ml roztworu – pełna łyżka miarowa) dwa razy na dobę.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 10 mg (10 ml roztworu – 2 pełne łyżki miarowe) raz na dobę).

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

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek: Brak danych określających stosunek skuteczności do bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ cetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki, w przypadku braku możliwości zastosowania alternatywnego leczenia, odstępy pomiędzy poszczególnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od czynności nerek. U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie klirensu kreatyniny, wieku oraz masy ciała pacjenta.

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

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

Roztwór można przyjmować doustnie bez rozcieńczania.

Przeciwwskazania:

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

Działania niepożądane:

W badaniach klinicznych wykazano, że cetyryzyna w zalecanych dawkach wywołuje działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego o nieznacznym nasileniu, w tym senność, zmęczenie, bóle i zawroty głowy. W niektórych przypadkach obserwowano paradoksalne pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego. Mimo iż cetyryzyna jest selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H1 i jest praktycznie pozbawiona aktywności cholinolitycznej, zgłaszano pojedyncze przypadki trudności w oddawaniu moczu, zaburzeń akomodacji oka i suchości błony śluzowej jamy ustnej. Zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych i ze zwiększonym stężeniem bilirubiny. W większości przypadków ustępowały one po przerwaniu przyjmowania cetyryzyny.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat, stwierdzone w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo.

Tabela 20. Działania niepożądane, jakie występowały z częstością $\geq 1\%$ u dzieci w wieku od 6 miesiąca życia do 12 lat w kontrolowanych badaniach klinicznych [62].

Działania niepożądane	Cetyryzyna (N=1 656)	Placebo (N=1 294)
Biegunka	1,0%	0,6%
Senność	1,8%	1,4%
Zapalenie błony śluzowej nosa	1,4%	1,1%
Zmęczenie	1,0%	0,3%

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki działań niepożądanych, które opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych dostępnych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10 000$ do $< 1/1 000$), bardzo rzadko ($< 1/10 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 21. Działania niepożądane, jakie obserwowano po wprowadzeniu preparatu Zyrtec® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [62].

Układ	Bardzo często, często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	-	trombocytopenia	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	reakcje nadwrażliwości	wstrząs anafilaktyczny	-
Zaburzenia psychiczne	-	pobudzenie	zachowanie agresywne, splątanie, depresja, omamy, bezsenność	tiki	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	parestezja	drgawki	zaburzenia smaku, omdlenie, drżenie, dystonia, dyskineza	amnezja, osłabienie pamięci
Zaburzenia oka	-	-	-	zaburzenia akomodacji,	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań.



Układ	Bardzo często, często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
				niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca	-	-	tachykardia	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	biegunka	-	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	nieprawidłowa czynność wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, GGTP i zwiększone stężenie bilirubiny)	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	świąd, wysypka	pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, wysypka polekowa	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	-	bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, mimowolne oddawanie moczu	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	osłabienie, złe samopoczucie	obrzęki	-	-
Badania diagnostyczne	-	-	zwiększenie masy ciała	-	-

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7815.

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

06.08.1998 r., 30.03.2012 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki produktu leczniczego: 03.10.2012 r.

18.3.4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyzal® (lewocetyryzyna, roztwór doustny)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xyzal® (lewocetyryzyna 0,5 mg/ml, roztwór doustny) firmy VEDIM Sp. z o.o. [63].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny

Kod ATC: R06A E09.

Mechanizm działania:

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H1 u ludzi. Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna. Po 4 godzinach od jednorazowego podania stwierdzono zablokowanie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%. Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie dawki lewocetyryzyny

równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa.

Postać farmaceutyczna:

Roztwór doustny. Klarowny i bezbarwny płyn.

Wskazania do stosowania:

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

Dawkowanie i sposób podawania:

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat: zalecana dawka dobową wynosi 2,5 mg podawana w dwóch porcjach po 1,25 mg (2,5 ml roztworu dwa razy na dobę).

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (10 ml roztworu).

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (10 ml roztworu).

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

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

Do opakowania dołączona jest strzykawka dozująca. Odpowiednią objętość roztworu doustnego należy odmierzyć strzykawką, a następnie przelać roztwór na łyżkę lub dodać do szklanki wody. Roztwór należy wypić bezpośrednio po rozcieńczeniu. Produkt można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na lewocetyryzynę, inne pochodne piperazyny, parahydroksybenzoesan metylu, parahydroksybenzoesan propylu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/minutę.

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat wystąpiło, co najmniej jedno działanie niepożądane u 15,1% pacjentów w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5

mg, w porównaniu z 11,3% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu zdarzeń niepożądanych, wynosił 1% (9/935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

Obserwowano także inne, występujące niezbyt często (niezbyt często $\geq 1/1000$, $< 1/100$) działania niepożądane, takie jak osłabienie czy bóle brzucha. Przypadki działania sedatywnego, takie jak: senność, zmęczenie i osłabienie, występowały częściej po podaniu lewocetyryzyny 5 mg (8,1%) niż po podaniu placebo (3,1%).

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy oraz w wieku od 1 roku życia do 6 lat, 159 pacjentom podawano lewocetyryzynę w dawce odpowiednio 1,25 mg na dobę przez 2 tygodnie oraz 1,25 mg dwa razy na dobę. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane po zastosowaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Tabela 22. Działania niepożądane, jakie występowały z częstością $\geq 1\%$ u dzieci w wieku od 6 miesiąca życia do 6 lat w kontrolowanych badaniach klinicznych [63].

Działania niepożądane	Lewocetyryzyna (N=159)	Placebo (N=83)
Biegunka	1,9%	0%
Wymioty	0,6%	1,2%
Zaparcia	1,3%	0%
Nadmierne wydzielanie śliny	0%	1,2%
Wzmoczone pragnienie	0%	1,2%
Wzmoczone łaknienie	0%	1,2%
Zmęczenie	0%	1,2%
Jadłowstręt	0%	1,2%
Senność	1,9%	2,4%
Nadreaktywność psychoruchowa	0%	1,2%
Zaburzenia snu	1,3%	0%
Bezsenna noc po wybudzeniu w nocy	0%	1,2%
Krwawienie z nosa	0%	1,2%
Świąd skóry	0%	1,2%

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem dzieci w wieku od 6 do 12 lat, 243 dzieciom podawano lewocetyryzynę w dawce 5 mg na dobę przez różny okres – od krótszego niż 1 tydzień do 13 tygodni. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane po zastosowaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Tabela 23. Działania niepożądane, jakie występowały z częstością $\geq 1\%$ u dzieci w wieku od 6 do 12 lat w kontrolowanych badaniach klinicznych [63].

Działania niepożądane	Lewocetyryzyna (N=243)	Placebo (N=240)
Bóle głowy	2 (0,8%)	5 (2,1%)
Senność	7 (2,9%)	1 (0,4%)

Dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat są niewystarczające, aby uzasadnić stosowanie lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisano bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Działania niepożądane, jakie bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu Xyzal® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [63].

Układ	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym anafilaksja
Zaburzenia psychiczne	Agresja, pobudzenie, omamy, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki, parestezje, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, trwałe wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11895.

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

28.10.2005 r., 21.08.2009 r.

18.4. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach

Randomizowane badania kliniczne

Desloratadyna (syrop) vs placebo

Tabela 25. Charakterystyka badania klinicznego [1].

Bloom et al., 2004 [1]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>2 jednośrodkowe badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodek kliniczny w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 11 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: pacjenci w wieku 2-5 lat, N=111 pacjenci w wieku 6-11 lat, N=120</p> <p>Schemat podania: <i>pacjenci w wieku 2-5 lat</i> Grupa badana: desloratadyna 1,25 mg/dobę (n=55). Grupa kontrolna: placebo (n=56). <i>pacjenci w wieku 6-11 lat</i> Grupa badana: desloratadyna 2,5 mg/dobę (n=60). Grupa kontrolna: placebo (n=60).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 14 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 14 dni.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci ukończyli badanie 		<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, potwierdzone za pomocą testu radioimmunologicznego lub testu skórniego, rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, dobry ogólny stan zdrowia, potwierdzony badaniami fizykalnymi i laboratoryjnymi, brak istotnych klinicznie schorzeń mogących zaburzać wyniki badania. 		<ul style="list-style-type: none"> alergia na więcej niż dwie różne klasy leków w wywiadzie, nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe w wywiadzie, w tym na badany preparat, infekcje górnych dróg oddechowych lub zapalenie zatok wymagające stosowania antybiotyków w czasie ostatnich 14 dni, wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 7 dni, brak stosowania się do zaleceń związanych z terapią w wywiadzie, a także brak możliwości nadzoru rodzica/opiekuna nad odpowiednim stosowaniem badanego preparatu przez dziecko.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Jednośrodkowe badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.</p>		

Tabela 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [1].

Parametr	Przedział wiekowy: 2 – 5 lat		Przedział wiekowy: 6 – 11 lat	
	Desloratadyna (N=55)	Placebo (N=56)	Desloratadyna (N=60)	Placebo (N=60)
Wiek, średnia (SD) [lata]	3,5 (1,26)	3,4 (1,17)	7,9 (1,51)	8,5 (1,67)
Przedział wiekowy				
2 - <3 lat	17 (31%)	18 (32%)	-	-
3 - <4 lat	10 (18%)	11 (20%)	-	-
4 - <5 lat	9 (16%)	14 (25%)	-	-
5 - <6 lat	19 (35%)	13 (23%)	-	-
6 - <7 lat	-	-	11 (18%)	10 (17%)
7 - <8 lat	-	-	17 (28%)	10 (17%)
8 - <9 lat	-	-	12 (20%)	8 (13%)
9 - <10 lat	-	-	9 (15%)	13 (22%)
10 - <11 lat	-	-	7 (12%)	11 (18%)
11 - <12 lat	-	-	4 (7%)	8 (13%)
Płeć				
męska	31 (56%)	31 (55%)	31 (52%)	21 (35%)
żeńską	24 (44%)	25 (45%)	29 (48%)	39 (65%)
Rasa				
kaukaska	13 (24%)	13 (23%)	29 (48%)	21 (35%)

afro-amerykańska	42 (76%)	42 (75%)	30 (50%)	38 (63%)
inna	0 (0,0%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)

Tabela 27. Charakterystyka badania klinicznego [2].

Prenner et al., 2006 [2]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 29 ośrodków klinicznych w USA, Ameryce Łacińskiej oraz Południowej Afryce</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesiąca życia do 2 roku życia ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=255</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna (n=131). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=124).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 14 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 14 dni.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> 5% pacjentów włączonych pierwotnie do badania nie ukończyło całego, 15-dniowego okresu leczenia. Z leczenia wycofanych zostało 6,9% pacjentów z grupy badanej oraz 4,0% pacjentów z grupy kontrolnej. 		<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie do stosowania leków przeciwhistaminowych, wcześniejszy epizod przyjmowania leków przeciwhistaminowych, wystąpienie co najmniej jednego z objawów: świąd nosa, kichanie, wyciek wydzieliny z nosa, łzawienie lub zaczerwienienie oczu, świąd skóry, dobry ogólny stan zdrowia potwierdzony badaniem fizykalnym, badaniem EKG oraz wywiadem medycznym, brak innych, istotnych klinicznie chorób mogących wpływać na przebieg badania, zgoda rodzica/prawnego opiekuna dziecka na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe w wywiadzie, w tym na badany preparat, infekcje górnych dróg oddechowych lub zapalenie zatok w czasie ostatnich 14 dni przed włączeniem do badania wymagające stosowania antybiotyków, wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 7 dni przed włączeniem do badania, stosowanie desloratadyny w czasie ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania, powiązanie uczestnika badania z personelem zajmującym się badaniem, rozpoznanie schorzeń sercowo-naczyniowych, neurologicznych, psychiatrycznych, autoimmunologicznych, zaburzeń funkcjonowania układu krwiotwórczego, nerek lub wątroby.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. W publikacji podano opis metody randomizacji, nie przedstawiono opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.</p>		

Tabela 28. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [2].

Parametr	Desloratadyna (N=131)	Placebo (N=124)
Wiek, średnia [miesiące]	12,6	13,3
Waga, mediana (zakres) [kg]	9,4 (5,5 – 15,0)	10,0 (5,0 – 16,8)
Wzrost, mediana (zakres) [cm]	74,5 (61,5 – 91,4)	75,2 (62,0 – 92,0)
Przedział wiekowy		
6 miesięcy - <1 rok	66 (50%)	62 (50%)
1 rok - <2 lata	65 (50%)	62 (50%)
Płeć		
męska	73 (56%)	58 (47%)
żeńska	58 (44%)	66 (53%)
Rasa		
kaukaska	30 (23%)	29 (23%)
czarna	12 (9%)	5 (4%)
latynoska	85 (65%)	84 (68%)
żółta	2 (2%)	2 (2%)
inna	2 (2%)	2 (2%)

Loratadyna (syrop) vs placebo

Tabela 29. Charakterystyka badania klinicznego [3].

Yang et al., 2001 [3]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> . Ośrodki: Ośrodek kliniczny w Tajwanie Ocena w skali Jadad: 3 GRADE: wysoka	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 do 12 lat z rozpoznaniem przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Liczebność populacji ogółem: N=60 Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> loratadyna w dawce 5 lub 10 mg/dobę [w zależności od masy ciała dziecka] (n=30). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=30).	<u>Okres leczenia:</u> 3 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> spośród 60 pacjentów włączonych do badania 46 (76,7%) ukończyło cały okres leczenia. 		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa potwierdzone w punktowym teście skórnym lub teście immunochemicznym (roztocza kurzu domowego), występowanie co najmniej 3 z 5 objawów: kichanie, wyciek z nosa, niedrożność nosa, świąd nosa oraz objawy oczne (łącznie nasilenie objawów >7) w momencie włączenia do badania, zgoda rodzica/prawnego opiekuna dziecka na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> współistniejące choroby mogące wpływać na przebieg badania lub wymagające specyficznego leczenia (ciężka astma, ciężkie, atopowe zapalenie skóry, niewydolność serca, nerek lub wątroby) nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe lub alergię wielolekową w wywiadzie, stosowanie: ketotifenu w czasie ostatnich 2 tygodni, leków przeciwhistaminowych drugiej generacji w czasie ostatnich 4 tygodni, krótkodziałających leków przeciwhistaminowych w czasie ostatnich 4 dni, systemowych kortykosteroidów w czasie ostatnich 2 miesięcy lub miejscowych kortykosteroidów w czasie ostatnich 2 tygodni, miejscowych kromoglikanów w czasie ostatniego tygodnia, leków antycholinergicznym w czasie ostatnich 2 dni lub donosowych leków obkurczających śluzówkę nosa w czasie ostatnich 2 dni.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. W publikacji nie podano opisu metody randomizacji oraz opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [3].

Parametr	Loratadyna (N=22)	Placebo (N=24)
Wiek, średnia (SD) [lata]	6,0 (2,7)	6,6 (2,5)
Waga, średnia (SD) [kg]	113,2 (25,0)	110,0 (19,5)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	23,6 (8,0)	25,5 (8,7)
Płeć męska	63,6%	50%
Płeć żeńska	36,4%	50%

Cetyryzyna (syrop) vs placebo

Tabela 31. Charakterystyka badania klinicznego [4].

Pearlman et al., 1997 [4]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> . Ośrodki: 12 ośrodków klinicznych w USA Ocena w skali Jadad: 4 GRADE: wysoka	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 życia do 11 roku życia z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Liczebność populacji ogółem: N=209 Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 5 mg/dobę (n=69) lub 10 mg/dobę (n=72). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=68).	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> 2 (2,9%) pacjentów z grupy kontrolnej (placebo) oraz 2 (2,8%) pacjentów z grupy badanej otrzymującej cetyryzynę w dawce 10 		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów nosowych i ocznych, profil bezpieczeństwa.

mg/dobę zostało wycofanych z dalszego udziału w badaniu.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek od 6 do 11 roku życia, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa co najmniej od 2 lat (w czasie wiosennego sezonu pylenia), potwierdzone w teście skórnym (punktowym lub śródskórnym) lub teście RAST, wyjściowe nasilenie sześciu głównych objawów ≥ 6 (w zakresie od 0 do 18 punktów), w tym co najmniej 2 objawy o umiarkowanym stopniu nasilenia (≥ 2 punkty), z których jednym musiała być niedrożność nosa lub kichanie. 	<ul style="list-style-type: none"> współistniejące schorzenia mogące zaburzać ocenę wyników badania, takie jak: infekcje górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie zatok, polipy nosa, ciężkie zaostrzenie objawów astmy w sezonie pylenia, zaburzenia funkcji układu krwiotwórczego, wątroby lub nerek, nadwrażliwość na cetyryzynę lub hydroksyzynę w wywiadzie, równoczesna immunoterapia (wzrastającymi dawkami alergenu) lub podtrzymująca immunoterapia rozpoczęta w czasie krótszym niż ostatnie 6 miesięcy.
Komentarz i ograniczenia badania	
Wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. W publikacji podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.	

W publikacji [4] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjentów włączonych do badania klinicznego.

Cetyryzyna (roztwór doustny) vs placebo

Tabela 32. Charakterystyka badania klinicznego [5].

Allegra et al., [5] (opisano na podstawie abstraktu; brak dostępu do publikacji pełno tekstowej)		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> . Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: na GRADE: na	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 6 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Liczebność populacji ogółem: N=107 Schemat podania: Grupa badana: cetyryzyna 5 mg/dobę. Grupa kontrolna: placebo.	Okres leczenia: 2 tygodnie. Okres obserwacji: 2 tygodnie.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> brak danych w abstrakcie. 		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia określonych objawów nosowych, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> brak danych w abstrakcie. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych w abstrakcie.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Brak pełnego tekstu publikacji, przedstawione informacje oparto na danych z abstraktu		

Przedstawienie szczegółowej charakterystyki pacjentów włączonych do badania klinicznego [5] jest niemożliwe ze względu na brak pełnego tekstu publikacji.

Lewocetyryzyna (roztwór doustny) vs placebo

Tabela 33. Charakterystyka badania klinicznego [6].

Hampel et al., 2010 [6]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
2 wieloośrodkowe badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> . Ośrodki: Ośrodki kliniczne w USA Ocena w skali Jadad: 3	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesiąca życia do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Liczebność populacji ogółem: pacjenci w wieku 6-11 miesięcy, N=69 pacjenci w wieku 1-5 lat, N=173 Schemat podania:	Okres leczenia: 14 dni. Okres obserwacji: 14 dni.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań.



GRADE: wysoka	<p><i>pacjenci w wieku 6-11 miesięcy</i> Grupa badana: lewocetyryzyna 1,25 mg/dobę (n=45). Grupa kontrolna: placebo (n=24). <i>pacjenci w wieku 1-5 lat</i> Grupa badana: lewocetyryzyna 1,25 mg/2xdość (n=114). Grupa kontrolna: placebo (n=59).</p>	
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> łącznie 4 (2,3%) pacjentów nie ukończyło leczenia (tylko z grupy pacjentów w młodszym wieku). 		<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa, skuteczność kliniczna.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. 		<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [6].

Parametr	Przedział wiekowy: 6 – 11 miesięcy		Przedział wiekowy: 1 – 5 lat	
	Lewocetyryzyna (N=45)	Placebo (N=24)	Lewocetyryzyna (N=114)	Placebo (N=59)
Wiek, średnia (SD) [miesiące, lata]	8,87 (1,63)	9,03 (1,80)	3,78 (1,38)	3,75 (1,45)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	70,9 (3,8)	69,6 (4,3)	99,8 (11,4)	99,1 (13,0)
Waga, średnia (SD) [kg]	8,8 (1,3)	8,6 (1,4)	16,3 (3,5)	16,2 (4,1)
Rozpoznanie				
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	93%	100%	99%	100%
Przewlekła pokrzywka idiopatyczna	13%	4%	9%	14%
Płeć				
męska	28 (62,2%)	11 (45,8%)	49 (43,0%)	23 (39,0%)
żeńską	17 (37,8%)	13 (54,2%)	65 (57,0%)	36 (61,0%)
Rasa				
kaukaska	23 (51,1%)	12 (50,0%)	80 (70,2%)	42 (71,2%)
czarna	14 (31,1%)	9 (37,5%)	20 (17,5%)	11 (18,6%)
azjatycka	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Inna	8 (17,8%)	3 (12,5%)	13 (11,4%)	6 (10,2%)

Badania o niższej wiarygodności

Desloratadyna (syrop)

Tabela 35. Charakterystyka badania klinicznego [7].

Rossi et al., 2005 [7]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie kliniczne bez randomizacji oraz grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Ośrodki: Ośrodek kliniczny w USA Ocena w skali Jadad: - GRADE: -	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 12 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat. Liczebność populacji ogółem: grupa badana, N=54 Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna 2,5 mg/dobę (n=54).	Okres leczenia: 4 tygodnie. Okres obserwacji: 4 tygodnie.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> do badania włączono pierwotnie 59 pacjentów, 5 pacjentów zostało wycofanych z udziału w badaniu (4 - z powodu działań niepożądanych, a 1 pacjent - z powodu naruszenia protokołu). 		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów nosowych, ocznych oraz astmatycznych, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od ≥ 2 lat, potwierdzone w punktowych testach skórnych, występowanie lub brak współistniejących objawów astmatycznych. 		<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji oraz bez grupy kontrolnej. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji. Brak publikacji w postaci pełnego tekstu; informacje o metodach badania oraz wyniki przedstawiono w oparciu o dane z abstraktu.		

Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [7].

Parametr	Desloratadyna (N=54)
Wiek, średnia (SD) [lata]	9,0 (1,7)
Płeć męska	63%
Płeć żeńska	37%
Wzrost, średnia (SD) [cm]	136,7 (10,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	35,2 (10)

Tabela 37. Charakterystyka badania klinicznego NCT00704769 [8].

NCT00704769 [8]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie obserwacyjne, prospektywne, bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Ośrodki: 8 ośrodków klinicznych w Indonezji. Ocena w skali Jadad: - GRADE: -	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 11 lat z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Liczebność populacji ogółem: grupa badana, N=591 Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna 1,25 mg/dobę (dzieci w wieku 2-5 lat) lub 2,5 mg/dobę (dzieci w wieku 6-11 lat). Terapie dodatkowe: brak danych.	Okres leczenia: 7 dni. Okres obserwacji: 7 dni.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> wszyscy pierwotnie włączeni pacjenci ukończyli badanie. 		<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa, odpowiedź na leczenie w ocenie lekarzy prowadzących.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek od 2 lat do 11 roku życia, rozpoznanie przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (z objawami niedrożności nosa, kichania, wycieku wydzieliny, świądu nosa i łzawieniem oczu), wyjściowe nasilenie objawów ≤ 10 punktów, brak innych, istotnych klinicznie chorób, zatwierdzenie leczenia przez lekarza prowadzącego. 		<ul style="list-style-type: none"> współistniejąca astma wymagająca przewlekłego stosowania systemowych lub wziewnych kortykosteroidów, istotne klinicznie zapalenie zatok lub przewlekły wyciek wydzieliny z nosa, rozpoznanie infekcyjnego zapalenia błony śluzowej nosa, nadwrażliwość na desloratadynę.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji. Badanie nieopublikowane w postaci pełnego tekstu; charakterystykę badania, populacji oraz wyniki przedstawiono w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych.		

Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NCT00704769 [8].

Parametr	Desloratadyna (N=591)
Wiek, średnia (SD) [lata]	5,28 (2,92)
Płeć męska	345 (58,4%*)
Płeć żeńska	238 (40,3%*)
Brak danych odnośnie płci	8 (1,35%*)

Tabela 39. Charakterystyka badania klinicznego [9].

Tassinari et al., 2009 [9]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie kliniczne otwarte, bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Ośrodki: 100 ośrodków klinicznych w 5 państwach Ameryki Łacińskiej oraz Południowej. Ocena w skali Jadad: - GRADE: -	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 12 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego) lub przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Liczebność populacji ogółem: grupa badana, N=455 Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna 2,5 mg/dobę (n=455).	Okres leczenia: 6 tygodni. Okres obserwacji: 6 tygodni.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> około 5% pacjentów utracono z okresu obserwacji. 		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia łącznych i poszczególnych objawów, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia

Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań.



• nie zdefiniowano.	• nie zdefiniowano.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badania obserwacyjne, otwarte, bez grupy kontrolnej. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.	

Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [9].

Parametr	Desloratadyna (N=455)
Wiek, średnia (SD) [lata]	8,36 (2,02)
Płeć męska	282 (62%)
Płeć żeńska	173 (38%)
Przewlekłe (całoroczne), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	277 (61%)
Okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	138 (30%)
Okresowe oraz przewlekłe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	1 (0,2%)
Współistniejąca egzema	45 (10%)
Współistniejąca astma	97 (21,3%)
Występowanie alergicznego zapalenia błony śluzowej w rodzinie	192 (42,2%)
Występowanie astmy w rodzinie	50 (11,0%)
Występowanie egzemy w rodzinie	17 (3,7%)
Pochodzenie	
Meksyk	132 (29,1%)
Peru	110 (24,2%)
Wenezuela	103 (22,7%)
Ekwador	62 (13,7%)
Panama	48 (10,3%)

Tabela 41. Charakterystyka badania klinicznego NCT00723736 [10].

NCT00723736 [10]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie obserwacyjne, prospektywne, bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Ośrodki: ośrodki kliniczne na Węgrzech. Ocena w skali Jadad: - GRADE: -	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Liczebność populacji ogółem: grupa badana, N=100 Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 1,25 mg/dobę (n=100).	Okres leczenia: 3-5 tygodni. Okres obserwacji: 3-5 tygodni.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
• z badania wycofany został 1 pacjent (decyzja opiekuna o rezygnacji dziecka z udziału w badaniu).	• profil bezpieczeństwa.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
• rozpoznanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, • wiek od 1 roku życia do 5 lat, • zgoda prawnego opiekuna na udział w badaniu.	• zdrowe dzieci, • dzieci w wieku młodszym niż 1 rok życia lub starszym niż 5 lat.	
Komentarz i ograniczenia badania		
Prospektywne badania obserwacyjne, bez grupy kontrolnej. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji. Badanie nieopublikowane w postaci pełnego tekstu; charakterystykę badania, populacji oraz wyniki przedstawiono w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych.		

Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NCT00723736 [10].

Parametr	Desloratadyna (N=100)
Wiek, średnia (SD) [lata]	3,1 (1,2)
Płeć męska	55 (55%)
Płeć żeńska	45 (45%)

Tabela 43. Charakterystyka badania klinicznego NCT00761527 [11].

NCT00761527 [11]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie obserwacyjne, post-marketingowe, bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Ośrodki: 300 ośrodków klinicznych na Filipinach. Ocena w skali Jadad: - GRADE: -	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesiąca życia do 11 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Liczebność populacji ogółem: grupa badana, N=2 978 Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna 2,5 mg, 1,25 mg lub 1 mg/dobę (w zależności od wieku).	Okres leczenia: 14 dni. Okres obserwacji: 15 dni.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> badania nie ukończyło 22 pacjentów. 		<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa, ogólna ocena tolerancji zastosowanej terapii.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, wiek od 6 miesiąca życia do 11 roku życia. 		<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na desloratadynę.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe, post-marketingowe badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji. Badanie nieopublikowane w postaci pełnego tekstu; charakterystykę badania, populacji oraz wyniki przedstawiono w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych.		

Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NCT00761527 [11].

Parametr	Desloratadyna (N=2 978)
Wiek, średnia (SD) [lata]	5,74 (3,272)
Płeć męska*	1 511 (50,1%*)
Płeć żeńska*	1 457 (49,1%*)
Brak danych	10 (0,3%*)

* liczba pacjentów, którzy nie zostali utraceni z okresu obserwacji i których dane zostały uwzględnione w analizie bezpieczeństwa (n=2 968).

Cetyryzyna (syrop)

Tabela 45. Charakterystyka badania klinicznego Gillman et al., 2002 [12].

Gillman et al., 2002 [12]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie otwarte, bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Ośrodki: 124 ośrodki kliniczne w USA. Ocena w skali Jadad: - GRADE: -	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 roku życia z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Liczebność populacji ogółem: grupa badana, N=544 Schemat podania: Grupa badana: cetyryzyna 10 mg/dobę.	Okres leczenia: 4 tygodnie. Okres obserwacji: 4 tygodnie.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> spośród 565 pacjentów włączonych pierwotnie do badania, cały okres leczenia ukończyło 544 pacjentów (95%). 		<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od ≥ 2 lat, obecność co najmniej 3 objawów spośród następujących: kichanie, świąd nosa, świąd oczu, wyciek wydzieliny z nosa, łzawienie z nosa. 		<ul style="list-style-type: none"> współistniejące schorzenia mogące zaburzać ocenę wyników badania, takie jak: infekcje górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa w czasie poprzednich 30 dni, rozpoznanie przewlekłego zapalenia zatok, astmy (za wyjątkiem astmy indukowanej wysiłkiem fizycznym lub kontrolowanej za pomocą beta-agonistów), polipów nosa, deformacji przegrody nosowej, stosowanie w ostatnim czasie: leków przeciwhistaminowych, obkurczających śluzówkę nosa, inhibitorów receptora H2, kromoglikanów, wziewnych, donosowych lub systemowych kortykosteroidów, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, przeciwwymiotnych leków pochodnych fenotiazyny, astemizolu, wstępna lub podtrzymująca immunoterapia.
Komentarz i ograniczenia badania		

Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań.



Wieloośrodkowe badanie kliniczne bez zamaskowania (otwarte) oraz bez grupy kontrolnej. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.

Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [12].

Parametr	Desloratadyna (N=544)
Wiek, średnia (SD; zakres) [lata]	8,6 (1,6; 5-12)
Płeć żeńska	258 (45%)
Rasa kaukaska	466 (82%)
Czas od postawienia diagnozy, średnia (zakres) [lata]	4,4 (1-11)
Ostre infekcje dróg oddechowych w wywiadzie	78 (14%)
Wcześniejsze leczenie okresowego (sezonowego) nieżytu nosa (np. kortykosteroidy, sympatykomimetyki)	456 (80%)
Wyjściowe, łączne nasilenie objawów, średnia (SD; zakres) [TSS]	7,2 (2,9; 1-18)
Wyjściowe nasilenie niedrożności nosa, średnia (SD; zakres) [TSS]	9,0 (3,3; 1-21)

18.5. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań klinicznych o niższej wiarygodności przeprowadzonych bez grupy kontrolnej, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w populacji pacjentów z rozpoznaniem: okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [7], przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [8], okresowego oraz przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [9], a także alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [10], [11].

Tabela 47. Badania kliniczne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki [7], [8], [9], [10], [11].

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Desloratadyna stosowana w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.			
Rossi et al., 2005 [7]			
<p>Badanie kliniczne przeprowadzone bez randomizacji oraz grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Sponsor: Associazione Ricerca Malattie Immunologiche e Allergiche, Ricerca Corrente 2003, Ministero della Salute oraz Essex Italia S.p.A.</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 12 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, wraz lub bez współistniejących, okresowych objawów astmatycznych. Liczoność badanej populacji wynosiła 54 pacjentów.</p>	<p>Desloratadyna w postaci syropu w dawce 2,5 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji wynosił 4 tygodnie.</p>	<p>Zmiany nasilenia objawów nosowych oraz nienosowych, takich jak: wyciek wodnistej wydzieliny, świąd nosa, kichanie, niedrożność nosa, świąd oraz zaczerwienienie oczu oceniano w skali od 0 do 3 (0 – brak objawów, 3 – ciężkie nasilenie). Do badania zakwalifikowano pierwotnie 59 pacjentów z wyjściowym nasileniem łącznych objawów ≥ 8 punktów, nasileniem niedrożności nosa ≥ 2 punkty oraz nasileniem objawów nienosowych ≥ 2 punkty. Ostatecznie do badania włączono 54 pacjentów. Łącznie 75% pacjentów wykazywało nadwrażliwość na więcej niż 1 alergen, 67% miało ocne objawy alergiczne, a u 76% pacjentów występowały także objawy astmatyczne.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W czasie 4 tygodni leczenia desloratadyną u znacznego odsetka pacjentów raportowano zmniejszenie nasilenia wycieku wydzieliny z nosa, kichania, niedrożności nosa oraz świądu nosa. Prawie u wszystkich pacjentów kończących leczenie obserwowano ustąpienie kaszlu oraz objawów występujących w obrębie dolnych dróg oddechowych. Dodatkowo, u pacjentów ze współistniejącymi objawami astmatycznymi konieczność stosowania krótkodziałających β_2-agonistów została zredukowana. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy redukcją nasilenia kaszlu oraz nasilenia kichania ($p=0,011$), co wskazuje na ścisłą zależność objawów występujących w obrębie górnych, jak i dolnych dróg oddechowych. Stosowanie desloratadyny wiązało się również z ustąpieniem objawów ocznych prawie u wszystkich leczonych pacjentów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Łącznie u 13 pacjentów biorących udział w badaniu raportowano wystąpienie 22 działań niepożądanych. W jednym przypadku wystąpienia bezsenności oraz jednym przypadku wystąpienia biegunki, działania te zostały określone jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Parametry życiowe, takie jak: ciśnienie tętnicze krwi, puls, temperatura ciała oraz częstość akcji serca były monitorowane przez cały okres leczenia i w tym zakresie nie stwierdzono</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			żadnych istotnych zmian w czasie leczenia.
Wnioski	Wyniki badania [7] potwierdzają bardzo dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w postaci syropu u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat. Większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się nieznacznym nasileniem i dotyczyła małego odsetka pacjentów. Stosowanie desloratadyny w dobowej dawce wynoszącej 2,5 mg przez okres 4 tygodni w czasie trwania sezonu pylenia traw, brzozy i roślin zielnych wiązało się istotną klinicznie poprawą objawów alergicznych zarówno w obrębie górnych, jak i dolnych dróg oddechowych. Desloratadyna była skuteczna w zakresie redukcji nasilenia wszystkich objawów nosowych, w tym także niedrożności nosa. W przypadku dzieci ze współistniejącą astmą lub zapaleniem spojówek stosowanie desloratadyny wpłynęło również na zmniejszenie nasilenia objawów astmatycznych oraz objawów ocznych, a ponadto zmniejszyło konieczność użycia doraźnych leków rozszerzających oskrzela, co raportowane także w przypadku pacjentów dorosłych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i współistniejącymi objawami astmatycznymi.		
Desloratadyna stosowana w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.			
Badanie o numerze identyfikacyjnym NCT00704769 [8] ([32])			
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez grupy kontrolnej (ośrodki kliniczne w Indonezji). Podtyp badania: IVC. Sponsor: Schering-Plough</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 11 lat z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej. Liczebność badanej populacji wynosiła 591. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p>	<p>Desloratadyna w postaci syropu w dawce 1,25 mg (2,5 ml)/dobę (dzieci w wieku od 2 do 5 lat) lub w dawce 2,5 mg (5 ml)/dobę (dzieci w wieku od 6 do 11 lat). Okres leczenia wynosił co najmniej 7 dni.</p>	<p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W badaniu raportowano wystąpienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nudności u 3 pacjentów, • zawrotów głowy u 1 pacjenta. <p>Obserwowane działania niepożądane miały łagodnie nasilony charakter. W badaniu nie raportowano wystąpienia żadnych ciężkich działań niepożądanych, a także żadnych innych działań niepożądanych [8].</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Lekarze prowadzący leczenie ocenili stopień odpowiedzi na zastosowaną terapię jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doskonałą u 159 (26,7%) pacjentów, • dobrą u 350 (58,7%) pacjentów, • umiarkowaną u 50 (8,4%) pacjentów, • słabą u 11 (1,8%) pacjentów [8], [32]. <p>W badaniu raportowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów takich jak: wyciek wydzieliny z nosa, zatkanie nosa, kichanie, świąd nosa, zaczerwienienie, pieczenie oraz łzawienie oczu, świąd oczu, podniebienia oraz uszu względem stanu początkowego (p=0,0001). W ocenie lekarzy prowadzących 85,4% pacjentów wykazywało doskonały lub bardzo dobry ogólny stan zdrowia po zastosowanej terapii [32].</p>
Wnioski	Wyniki niniejszego, wieloośrodkowego badania przeprowadzonego bez grupy kontrolnej wykazały, że desloratadyna stosowana w zakresie dawek od 1,25 mg do 2,5 mg/dobę u dzieci w wieku od 2. do 11. roku życia wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów nosowych i pozanosisowych związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Odpowiedź na zastosowane leczenie została określona przez lekarzy prowadzących jako „dobra” u ponad 50% badanych pacjentów. W badaniu potwierdzono bardzo dobrą tolerancję desloratadyny u pacjentów pediatrycznych manifestującą się minimalnym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych (łącznie 2 działania niepożądane wystąpiły u 4 z 591 pacjentów włączonych do badania i były łagodnie nasilone), a także brakiem ciężkich działań niepożądanych.		
Desloratadyna stosowana w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (łącznie).			
Tassinari et al., 2009 [9]			
<p>Badanie obserwacyjne, otwarte przeprowadzone bez grupy kontrolnej (ośrodki kliniczne w Ameryce Łacińskiej i Południowej). Podtyp badania: IVC. Sponsor: Schering-Plough</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 12 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego) lub przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Liczebność badanej populacji wynosiła 455 pacjentów.</p>	<p>Desloratadyna w postaci syropu doustnego w dawce 2,5 mg (5 ml)/dobę. Okres leczenia i obserwacji wynosił 6 tygodni.</p>	<p>Większość pacjentów raportowała częste występowanie objawów alergicznych: u 45% z nich objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa występowały codziennie, natomiast u 23% pacjentów objawy występowały przez 3-5 dni w tygodniu. Łącznie 99% pacjentów zgłaszało niedrożność nosa, a 96% - kichanie. Z kolei, 30% pacjentów stosowało wcześniej kortykosteroidy (wziewne, doustne lub donosowe). W czasie terapii desloratadyną zastosowanie doustnych, donosowych oraz wziewnych kortykosteroidów było dozwolone w przypadku konieczności ich podania. Skuteczność kliniczną desloratadyny oceniano na podstawie stopnia redukcji nasilenia czterech objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, takich jak: niedrożność nosa,</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>wyciek wydzieliny, świąd nosa, kichanie (ang. <i>Total Symptom Score</i>; TSS4). Nasilenie poszczególnych objawów oceniano w 4-stopniowej skali (0 – brak objawów, 3 – ciężkie nasilenie objawów).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W okresie leczenia u wszystkich badanych pacjentów nasilenie objawów nosowych mierzonych za pomocą wskaźnika TSS4 uległa istotnej statystycznie redukcji względem wartości początkowych (z 7,54 do 1,96 punktów; p=0,0001). Istotnie statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów nosowych obserwowane było zarówno w trakcie monoterapii desloratadyną (z 7,58 do 2,04 punktów, p=0,0001), jak i u pacjentów stosujących jednocześnie desloratadynę oraz kortykosteroidy (z 7,44 do 1,79, p=0,0001). Pacjenci stosujący desloratadynę w monoterapii raportowali istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia niedrożności nosa (z 2,14 do 0,66 punktów, p=0,0001) w stopniu porównywalnym do redukcji nasilenia niedrożności nosa wśród pacjentów otrzymujących desloratadynę i kortykosteroidy (z 2,13 do 0,63, p=0,0001). Nasilenie pozostałych objawów nosowych, takich jak: wyciek wydzieliny, świąd nosa i kichanie w czasie terapii desloratadyną również uległo istotnej statystycznie redukcji względem wartości wyjściowych u wszystkich analizowanych pacjentów (p=0,0001).</p> <p>Po zakończeniu 6-tygodniowego okresu leczenia 421 (94%) opiekunów badanych dzieci określiło ich stan kliniczny jako „lepszy” lub „dużo lepszy”. Z kolei, lekarze prowadzący leczenie określili jako „lepszy” stan kliniczny 79% pacjentów (n=337), w tym: 86% w przypadku zmniejszenia nasilenia kichania, 87% - świądu nosa, 89% - niedrożności nosa oraz 89% w przypadku zmniejszenia wycieku wydzieliny z nosa.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Łącznie u 25 pacjentów (6%) obserwowano wystąpienie 33 działań niepożądanych, spośród których najczęściej raportowano bóle głowy (7/33; 21%). W badaniu nie obserwowano żadnych ciężkich działań niepożądanych. Większość działań niepożądanych o zidentyfikowanej przyczynie była związana ze współistniejącymi schorzeniami (n=13), natomiast działania niepożądane określone jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem raportowano tylko u 4 pacjentów. Z powodu wystąpienia działań niepożądanych 5 pacjentów zostało wycofanych z dalszego udziału w badaniu. Do działań niepożądanych będących przyczyną rezygnacji z badania należały: krwawienie z nosa (n=2), bóle głowy/sennaść (n=1), zaburzenia gastryczne wynikające z nietolerancji pokarmowej (n=1) oraz wysypka ze świądem (n=1).</p>
Wnioski	<p>Wyniki niniejszego, wieloośrodkowego badania obserwacyjnego wskazują, że desloratadyna stanowi skuteczną oraz dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną u dzieci z rozpoznaniem okresowego (sezonowego) oraz przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Stosowanie desloratadyny przez okres 6 tygodni u wszystkich analizowanych pacjentów pediatrycznych wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia niedrożności nosa oraz innych ocenianych objawów nosowych takich jak wyciek wydzieliny, świąd nosa i kichanie względem stanu początkowego. Prawie wszyscy pacjenci po zakończeniu terapii określili odczucie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jako „lepsze” lub „dużo lepsze” niż przed rozpoczęciem leczenia. Co istotne, ogólna odpowiedź na leczenie desloratadyną w monoterapii lub desloratadyną w połączeniu z kortykosteroidami była porównywalna, co wskazuje, że dołączenie kortykosteroidów do leczenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa nie wnosi dodatkowych korzyści terapeutycznych. Wyniki badania potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w postaci syropu u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat.</p>		
Desloratadyna stosowana w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (łącznie)			
Badanie o numerze identyfikacyjnym NCT00723736 [10]			
Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez grupy kontrolnej (ośrodki kliniczne)	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.	Desloratadyna w postaci syropu w dawce 1,25 mg (2,5 ml)/dobę. Okres leczenia wynosił 3-5 tygodni.	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły określone działania niepożądane wynosiła (N=100):</p> <ul style="list-style-type: none"> zaburzenia żołądkowo-jelitowe - 20 (20%) pacjentów,

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
na Węgrzech). Podtyp badania: IVC. Sponsor: Schering-Plough	Do badania włączono pierwotnie 100 pacjentów, natomiast cały okres leczenia ukończyło 99 pacjentów (w jednym przypadku opiekun dziecka wycofał zgodę na jego udział w badaniu z niewiadomych przyczyn).		<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia ogólne - 4 (4%), • infekcje - 21 (21%), • zaburzenia w obrębie układu oddechowego - 6 (6%), • zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej - 4 (4%). Do innych działań niepożądanych raportowanych u więcej niż 5% pacjentów należał kaszel, który obserwowano u 6 (6%) dzieci biorących udział w badaniu. Do ciężkich działań niepożądanych raportowanych w trakcie okresu leczenia należały (N=100): <ul style="list-style-type: none"> • wymioty u 1 (1%) pacjenta, • gorączka u 1 (1%) pacjenta, • zapalenie migdałków u 1 (1%) pacjenta, • odwodnienie - 1 (1%) pacjenta.
Wnioski	Wstępne wyniki badania [10], które nie zostało dotychczas opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji wskazują, że desloratadyna podawana w postaci syropu u pacjentów w wieku od 1. do 5. roku życia z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Obserwowano wystąpienie 4 działań niepożądanych określonych jako ciężkie. Nie przedstawiono informacji czy raportowane działania niepożądane były związane z zastosowanym leczeniem. W niniejszym badaniu nie analizowano skuteczności klinicznej desloratadyny.		
Badanie o numerze identyfikacyjnym NCT00761527 [11]			
Badanie obserwacyjne, post-marketingowe przeprowadzone bez grupy kontrolnej (ośrodki kliniczne na Filipinach). Podtyp badania: IVC. Sponsor: Schering-Plough	Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesiąca życia do 11 roku życia z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Do badania włączono pierwotnie 2 980 pacjentów, natomiast 2 978 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę leku i zostało włączonych do analizy. Badania nie ukończyło 22 pacjentów z powodu: wystąpienia działań niepożądanych (n=3), nieodpowiedniego stosowania się do zaleceń lekarskich (n=8), utraty z okresu obserwacji (n=9), nieznanymi przyczynami (n=2).	Desloratadyna w postaci syropu w dobowej dawce zależnej od wieku: <ul style="list-style-type: none"> • 6 – 11 lat: 2,5 mg (5 ml)/dobę, • 1 – 5 lat: 1,25 mg (2,5 ml)/dobę, • 6 miesięcy – 11 miesięcy: 1 mg (2 ml)/dobę. Okres leczenia wynosił 14 dni.	<p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> Liczba działań niepożądanych raportowanych w badaniu wynosiła (N=2 978): <ul style="list-style-type: none"> • całkowita liczba jakichkolwiek działań niepożądanych - 26, • liczba działań niepożądanych o łagodnym nasileniu - 21, • liczba działań niepożądanych o umiarkowanym nasileniu - 4, • liczba działań niepożądanych o ciężkim nasileniu - 1, • liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem - 20, • liczba działań niepożądanych związanych z leczeniem o łagodnym nasileniu - 19, • liczba działań niepożądanych związanych z leczeniem o ciężkim nasileniu - 1, • liczba ciężkich działań niepożądanych - 1. W badaniu nie raportowano działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o umiarkowanym nasileniu ani ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane o określonym charakterze wynosiła (N=2 978): <ul style="list-style-type: none"> • jakichkolwiek działania niepożądane - 24 (0,8%*), • działania niepożądane o łagodnym nasileniu - 21 (0,7%*), • działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu - 2 (0,07%*), • działania niepożądane o ciężkim nasileniu - 1 (0,03%*), • działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem - 20 (0,7%*), • działania niepożądane będące przyczyną przejściowej rezygnacji z leczenia - 1 (0,03%*), • działania niepożądane będące przyczyną całkowitej/stałej rezygnacji z leczenia - 2 (0,07%*). Ciężkie działanie niepożądane definiowano jako działanie niepożądane będące przyczyną: zgonu, stanu zagrożenia życia, hospitalizacji, przedłużenia aktualnej hospitalizacji, przetrwałego lub klinicznie istotnego kalectwa/ utraty sprawności. W czasie trwania badania u 1 pacjenta (0,03%) raportowano wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego, jakim było zapalenie płuc. Zdarzenie to nie było związane z zastosowanym leczeniem. W badaniu nie raportowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ani działań niepożądanych

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>będących przyczyną zgonu.</p> <p>W ostatnim, 15. dniu badania lekarze prowadzący oceniali ogólną tolerancję zastosowanego leczenia u pacjentów pediatrycznych za pomocą skali nominalnej (tolerancja: doskonała, bardzo dobra, dobra, umiarkowana, słaba) [N=2 947]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tolerancja doskonała - 1 278 (43,4%*) pacjentów, • tolerancja bardzo dobra - 1 339 (45,4%*) pacjentów, • tolerancja dobra - 307 (10,4%*) pacjentów, • tolerancja umiarkowana - 15 (0,5%*) pacjentów, • tolerancja słaba - 8 (0,3%*) pacjentów. <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W 15. dniu badania lekarze prowadzący oceniali stopień poprawy w zakresie nasilenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Raportowano (N=2 952):</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawę u 2 913 (98,7%*) pacjentów, • brak poprawy u 39 (1,3%*) pacjentów. <p>U żadnego z pacjentów nie raportowano pogorszenia objawów alergicznych w trakcie trwania badania.</p>
Wnioski	<p>Wstępne wyniki badania [11], przedstawione na stronie rejestru badań klinicznych wskazują, że desloratadyna podawana w postaci syropu w zakresie dawek od 1 mg do 2, 5 mg/dobę jest ogólnie bardzo dobrze tolerowana przez dzieci narodowości filipińskiej w wieku od 6. miesiąca życia do 11 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. U około 43-45% pacjentów tolerancja desloratadyna została określona jako „dobra” lub „bardzo dobra”. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane lub działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem nie przekraczał 1%. Ponadto, w badaniu raportowano wystąpienie 1 ciężkiego działania niepożądanego, które nie było związane z leczeniem i nie stwierdzono żadnych innych działań niepożądanych o ciężkim przebiegu. W zakresie analizowanej skuteczności klinicznej desloratadyny w ostatnim dniu trwania badania wykazano, że u 98,7% pacjentów pediatrycznych nastąpiła poprawa odnośnie zmian nasilenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p>		

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

18.6. Badania nieopublikowane

Tabela 48. Charakterystyka badań nieopublikowanych dotyczących zastosowania desloratadyny (roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki [13], [14], [15], [16], [17].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[13]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00805324. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Evaluation of the Efficacy and Safety of Desloratadine Syrup in Children Suffering From Seasonal Allergic Rhinitis With or Without Intermittent Asthma. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.	Badanie interwencyjne, fazy III przeprowadzone w pojedynczej grupie pacjentów (bez grupy kontrolnej), bez zamaskowania próby. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 6 do 12 roku życia, zdiagnozowane okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (określane jako katar sienny) wraz lub bez współistniejących objawów astmatycznych, dobry stan kliniczny, brak innych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania, zgoda opiekuna na udział dziecka w badaniu i możliwość zapewnienia odpowiedniego nadzoru i dawkowania leku. 	54	Desloratadyna w postaci syropu w dawce 5,0 ml/ dzień. Czas trwania terapii: 28 dni.	maj 2003/ sierpień 2003
[14]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00794378 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Single-Center, Pediatric, Comparative Taste Test of Desloratadine and Cetirizine Antihistamine Syrup Medications. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.	Badanie interwencyjne, fazy III przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające preferencje pacjentów pediatrycznych odnośnie smaku podawanego leku.	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 6 do 11 roku życia, dobry ogólny stan zdrowia, w przypadku dziewczynek – brak okresu pokwitania. 	202	Desloratadyna w postaci syropu w pojedynczej dawce - 5,0 ml vs cetyryzyna w postaci syropu w pojedynczej dawce - 5,0 ml. Czas trwania terapii: 28 dni.	listopad 2002/ listopad 2004
[15]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00794794 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Single-Center, Pediatric, Comparative Taste Test of Desloratadine and Cetirizine Antihistamine Syrup Medications. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.	Badanie interwencyjne, fazy III przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające preferencje pacjentów pediatrycznych odnośnie smaku podawanego leku.	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 6 do 11 roku życia, dobry ogólny stan zdrowia, w przypadku dziewczynek – brak okresu pokwitania. 	204	Desloratadyna w postaci syropu w pojedynczej dawce - 5,0 ml vs cetyryzyna w postaci syropu w pojedynczej dawce - 5,0 ml. Czas trwania terapii: 28 dni.	listopad 2002/ grudzień 2004
[16]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00817076. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Evaluation of the Efficacy and Safety of Desloratadine Syrup in Childhood Atopic Dermatitis. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.	Badanie interwencyjne, fazy III przeprowadzone w pojedynczej grupie pacjentów (bez grupy kontrolnej), bez zamaskowania próby. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 6 do 12 roku życia, zdiagnozowane atopowe zapalenie skóry, dobry stan kliniczny, brak innych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania, zgoda opiekuna na udział dziecka w badaniu i możliwość zapewnienia 	40	Desloratadyna w postaci syropu w dawce 5,0 ml/ dzień. Czas trwania terapii: 28 dni.	marzec 2003/ lipiec 2003

		i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.		odpowiedniego nadzoru i dawkowania leku.			
[17]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00757562. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Multiple-dose safety and tolerance study of desloratadine in atopic pediatric subjects and pediatric subjects with chronic idiopathic urticaria, ages ≥ 2 to < 12 years, who are poor metabolizers of desloratadine. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy III, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 2 do 12 roku życia niezależnie od płci, udział we wcześniejszym badaniu o numerze ID P03031, rozpoznanie atopii lub przewlekłej, pokrzywki idiopatycznej oraz upośledzony metabolizm desloratadyny (ang. <i>poor metaboliser</i>). 	97	<p>Desloratadyna w postaci syropu doustnego podawanego rano w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,25 mg/dzień (2,5 ml/dzień) – pacjenci w wieku 2 - 6 lat, 2,5 mg/dzień (5 ml/dzień) – pacjenci w wieku 6 - 12 lat <p>vs</p> <p>placebo w postaci syropu doustnego w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,25 mg/dzień (2,5 ml/dzień) – pacjenci w wieku 2 - 6 lat, 2,5 mg/dzień (5 ml/dzień) – pacjenci w wieku 6 - 12 lat <p>Czas trwania terapii: 36 dni.</p>	listopad 2002/ październik 2003

18.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 1 opracowanie (badanie) wtórne dotyczące zastosowania leków przeciwhistaminowych u pacjentów pediatrycznych [31] oraz 2 opracowania dotyczące zastosowania desloratadyny m.in. w postaci roztworu doustnego/ syropu, będące raportami opracowanymi przez *European Medicines Agency* (EMA) [32], [33].

Tabela 49. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką [31], [32], [33].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Opracowanie przeglądowe				
del Cuvillo et al., 2007 [31]	Celem niniejszego opracowania było podsumowanie dowodów naukowych w zakresie stosowania leków przeciwhistaminowych u pacjentów pediatrycznych.	W opracowaniu zestawiono najważniejsze wyniki i wnioski z badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa leków przeciwhistaminowych, zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji stosowanych u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem schorzeń o podłożu alergicznym takich jak: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, astma oskrzelowa, atopowe zapalenie skóry oraz pokrzywka. Dodatkowo przedstawiono także dane dotyczące stosowania desloratadyny w innych, niezarejestrowanych wskazaniach tj. w anafilaksji, infekcji górnych dróg oddechowych, zapaleniu ucha środkowego lub kaszlu.	<p>Jak podkreślono w opracowaniu, mimo wykazania skuteczności klinicznej leków przeciwhistaminowych u dzieci w różnym przedziale wiekowym w szeregu badań klinicznych, jakość metodologiczna badań dotyczących zastosowania leków pierwszej generacji, a także ich relatywnie duży potencjał wywoływania działań niepożądanych pozostaje niewystarczająca, aby były one rekomendowane do stosowania u pacjentów pediatrycznych. Pomimo, że leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji nigdy nie zostały dokładnie przebadane u dzieci, nadal stosowane są u dużego odsetka pacjentów pediatrycznych z chorobami alergicznymi.</p> <p>Autorzy niniejszego opracowania wskazują jednak na dostępne aktualnie dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa leków przeciwhistaminowych drugiej generacji takich jak: cetyryzyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna oraz loratadyna oraz jej aktywny metabolit – desloratadyna. Wszystkie ww. preparaty wykazują udokumentowaną efektywność kliniczną u pacjentów pediatrycznych, choć jak podkreślono w opracowaniu – w wieku powyżej 4 roku życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub atopowym zapaleniem skóry. Jak podkreślono leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, w tym także desloratadyna wykazują skuteczność kliniczną w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną u pacjentów dorosłych, niemniej jednak dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną desloratadyny u pacjentów pediatrycznych z pokrzywką o jakiegokolwiek etiologii.</p> <p>Istotną kwestią leczenia objawów alergicznych u pacjentów pediatrycznych jest wpływ zastosowanej terapii na aktywność psychomotoryczną, koncentrację i zdolność do zapamiętywania, szczególnie w przypadku dzieci w wieku szkolnym. Z racji swej budowy chemicznej wspomniane wyżej leki przeciwhistaminowe drugiej generacji nie przenikają lub przenikają w minimalnym stopniu bez bariery krew-mózg, a tym samym nie powodują sedacji ani nie upośledzają sprawności psychomotorycznej pacjentów. Dzięki skuteczności klinicznej mierzonej redukcją nasilenia objawów alergicznych, a tym samym poprawie jakości życia pacjentów, a także dobrej tolerancji bez wywoływania sedacji oraz zaburzeń</p>	Z niniejszego opracowania wyekstrahowano informacje dotyczące tylko alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki.

			pracy serca, leki przeciwhistaminowe takie jak: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna oraz feksofenadyna stanowią optymalną opcję terapeutyczną w łagodzeniu objawów w przebiegu chorób alergicznych u pacjentów pediatrycznych.	
Raporty HTA				
EMA, 2009 [32]	Raport Oceniający Europejskiego Komitetu ds. Produktów Leczniczych dla Ludzi (CHMP) przy <i>European Medicines Agency</i> (EMA) dla produktu leczniczego Aerius® (desloratadyna) w postaci syropu dla dzieci.	Raport przygotowano w oparciu o przedłożone wyniki obserwacyjnego badania klinicznego o numerze identyfikacyjnym P04299, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej u dzieci z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.	Badanie przeprowadzono w Indonezji w okresie od maja 2005 roku do marca 2008 roku. Do badania obserwacyjnego zaplanowano włączyć 880 pacjentów pediatrycznych, którzy otrzymywali desloratadynę w postaci syropu w dawkach: 2,5 ml (1,25 mg)/dobę dla przedziału wiekowego: 2-5 lat oraz 5 ml (2,5 mg)/dobę w przypadku dzieci w wieku 6-11 lat. Preparat podawano przez 7 dni. Wstępne wyniki wykazały istotną statystycznie różnicę w zakresie redukcji nasilenia wycieku wydzieliny z nosa, niedrożności i świądu nosa, kichania, świądu oczu, nadmiernego łzawienia, świądu uszu i podniebienia po 7-dniowym okresie leczenia względem stanu początkowego (p=0,0001). Jedynie u 4 z 591 pacjentów raportowano wystąpienie działań niepożądanych, takich jak nudności i zawroty głowy.	-
EMA, 2004 [33]	Dokument EMA dotyczący produktu leczniczego Aerius® (desloratadyna; tabletki oraz syrop).	W opracowaniu przedstawiono charakterystykę schorzeń, w których desloratadyna jest zarejestrowana do stosowania tj. okresowego (sezonowego) lub przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, a także opis właściwości chemicznych, biologicznych, farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych desloratadyny, a także jej efektów klinicznych. Przedstawiono także etapy procesu rejestracji analizowanego produktu leczniczego.	Najbardziej istotne informacje podane w niniejszym dokumencie i dotyczące oceny właściwości farmakologicznych, jak i skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w postaci roztworu doustnego/ syropu w zarejestrowanych wskazaniach zostały już przedstawione i opisane w określonych rozdziałach bieżącej analizy klinicznej.	-

18.8. Analiza wyników i wniosków z badań dotyczących zastosowania loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (w postaciach płynnych) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką

Tabela 50. Badania kliniczne dotyczące zastosowania loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (refundowane technologie opcjonalne do porównania z desloratadyną) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Loratadyna stosowana w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa			
Yang et al., 2001 [3]			
<p>Jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>. Sponsor: Schering-Plough.</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych narodowości chińskiej w wieku od 3 do 12 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wywołanym uczuleniem na roztocza kurzu domowego (przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa). Do badania włączono pierwotnie 60 pacjentów, których 30 przydzielono w losowy sposób do grupy otrzymującej loratadynę, a 30 pozostałych przydzielono do grupy kontrolnej, w której podawano placebo. Cały okres badania ukończyło 46 pacjentów, stąd też w analizie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa uwzględniono 22 pacjentów przydzielonych do grupy badanej oraz 24 pacjentów włączonych do grupy kontrolnej.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> loratadyna w postaci syropu w dawce 5 mg/dobę [dzieci o wadze <30 kg] lub 10 mg/dobę [dzieci o wadze ≥30 kg], (n=22).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=24)</p> <p>Okres leczenia i obserwacji wynosił 3 tygodnie.</p>	<p>Do badania włączono pacjentów pediatrycznych, u których występowały co najmniej 3 z 5 objawów: kichanie, wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, niedrożność nosa, świąd nosa lub objawy oczne. Zmiany nasilenia objawów nosowych oraz ocznych oceniano w 4-stopniowej skali od 0 do 3 (0 – brak objawów, 3 – ciężkie nasilenie). Do badania zakwalifikowano pacjentów z wyjściowym nasileniem łącznych objawów ≥7 punktów TSS.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W wyniku 3-tygodniowej terapii stopień nasilenia objawów takich jak: wyciek wydzieliny oraz kichanie uległ istotnej statystycznie redukcji w grupie pacjentów otrzymujących loratadynę w porównaniu z grupą kontrolną, w której podawano placebo (odpowiednio; p=0,009 oraz p=0,004). W odniesieniu do zmiany nasilenia świądu nosa oraz niedrożności nosa obserwowano zmniejszenie ich nasilenia w przypadku stosowania loratadyny względem placebo, niemniej jednak różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (odpowiednio: p=0,07 oraz p=0,08). W badaniu wykazano, że loratadyna podawana w postaci syropu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę wykazywała niewystarczającą skuteczność w zakresie łagodzenia objawów ocznych (p=0,224).</p> <p>W czasie wizyty 2. (po upływie 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia) oraz wizyty 3. (po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia) parametr TSS odzwierciedlający nasilenie łącznych objawów wynosił odpowiednio: 4,6 ± 3,3 oraz 5,2 ± 3,5 w przypadku pacjentów stosujących loratadynę, a także odpowiednio: 7,5 ± 3,2 oraz 6,8 ± 2,6 w przypadku stosowania placebo. Raportowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (odpowiednio: *MD= -2,90; 95% CI: -4,78; -1,02; p=0,003 oraz *MD= -1,60; 95% CI: -3,39; 0,19; p=0,063). W odniesieniu do stanu początkowego (wizyta 1.) poprawa w zakresie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w wyniku stosowania loratadyny była widoczna w czasie wizyty 2. (4,6 ± 3,3 vs 9,0 ± 1,1; p<0,05) oraz wizyty 3. (5,2 ± 3,5 vs 9,0 ± 1,1; p<0,05). Porównanie cotygodniowych zmian wartości parametrów TSS na podstawie dzienników prowadzonych przez rodziców pacjentów wykazało, że wartości te były istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania loratadyny niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (p=0,014 w pierwszym tygodniu; p=0,029 w drugim tygodniu oraz p=0,014 w trzecim tygodniu leczenia).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Wykazano, że wszyscy pacjenci (n=46) przyjmowali preparat regularnie w rekomendowanych dawkach. Tylko jeden spośród 14 pacjentów, którzy nie ukończyli całego okresu leczenia określił smak przyjmowanego syropu jako nieprzyjemny. W trakcie 3 tygodni leczenia nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia działania niepożądanego, zarówno w grupie badanej, jak i</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			kontrolnej.
Wnioski	Wyniki niniejszego randomizowanego badania klinicznego wskazują, że loratadyna w postaci syropu podawana w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów występujących w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a ponadto charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. W oparciu o wyniki porównania wartości parametru TSS zapisywane w dziennikach wykazano, że stosowanie loratadyny wiązało się z istotną poprawą w zakresie nasilenia objawów już w pierwszym tygodniu leczenia, a stan ten utrzymywał się do czasu zakończenia badania.		
Cetyryzyna stosowana w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.			
Pearlman et al., 1997 [4]			
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>. Sponsor: Pfizer Inc.</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej.</p> <p>Liczebność badanej populacji wynosiła pierwotnie 209 pacjentów, w których 4 nie ukończyło badania (2 pacjentów z grupy kontrolnej oraz 2 pacjentów z grupy badanej otrzymującej cetyryzynę w dawce 10 mg). Ostatecznie do analizy włączono 205 pacjentów, z których 69 przyjmowało cetyryzynę w dawce 5 mg/dobę, 70 przyjmowało cetyryzynę w dawce 10 mg/dobę, a 66 pacjentów otrzymywało placebo.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna w postaci syropu w dawce 5 mg/dobę (n=69) lub 10 mg/dobę (n=70). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=66). Okres leczenia i obserwacji wynosił 4 tygodnie.</p>	<p>Stopień nasilenia sześciu podstawowych objawów, takich jak: kichanie, wyciek wydzieliny z nosa, świąd oczu, świąd błony śluzowej nosa lub w obrębie jamy ustnej, niedrożność nosa oraz objawy zapalenia spojówek oceniano w 4 stopniowej skali (0 – brak objawów, 1 – łagodne nasilenie objawów, 2 – umiarkowane nasilenie objawów, 3 – ciężkie nasilenie objawów). Dzieci z pomocą rodziców codziennie rano przed przyjęciem kolejnej dawki leku dokonywały oceny nasilenia poszczególnych objawów w czasie ostatnich 24 godzin, a suma punktów odzwierciedlających nasilenie sześciu objawów nosowych i ocznych stanowiła badany parametr TSS.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie, stosowanie cetyryzyny w dawce 10 mg/dobę w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ocenianych przez samych pacjentów i mierzonych za pomocą wskaźnika TSS (3,19 vs 2,09; $p < 0,05$). Leczenie za pomocą cetyryzyny w dawce 10 mg/dobę w porównaniu do placebo wpłynęło również na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia poszczególnych objawów, takich jak: świąd oczu (0,73 vs 0,40; $p < 0,05$), świąd nosa/jamy ustnej (0,74 vs 0,53; $p < 0,05$). W odniesieniu do zmniejszenia stopnia nasilenia poszczególnych objawów nosowych i ocznych raportowane różnice pomiędzy grupą pacjentów stosujących cetyryzynę w dawce 5 mg/dobę, a grupą kontrolną przyjmującą placebo nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej w czasie całego okresu leczenia wynoszącego 4 tygodnie.</p> <p>Po zakończeniu każdego z czterech tygodni leczenia raportowano większą liczbowo poprawę w zakresie stopnia nasilenia analizowanych objawów związanych z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa w przypadku zastosowania cetyryzyny w dawce wynoszącej 10 mg/dobę w porównaniu z terapią cetyryzyną w dawce 5mg/dobę oraz placebo. Różnice te osiągnęły poziom istotności statystycznej w 2. oraz 3. tygodniu leczenia.</p> <p>W odniesieniu do oceny stopnia redukcji nasilenia łącznych objawów nosowych i ocznych w ocenie lekarzy prowadzących nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Niemniej jednak analiza zmian nasilenia indywidualnych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wskazała na istotne statystycznie różnice pomiędzy stosowaniem cetyryzyny w dawce 10 mg/dobę a stosowaniem cetyryzyny w dawce 5mg/dobę lub placebo w zakresie redukcji nasilenia świądu oczu oraz świądu nosa/jamy ustnej w 3. tygodniu leczenia ($p \leq 0,05$). Wykazano także istotną statystycznie różnicę na korzyść cetyryzyny podawanej w dawce 5 mg/dobę względem placebo w zakresie redukcji nasilenia kichania w 4. tygodniu leczenia ($p \leq 0,05$).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Cetyryzyna stosowana w dobowej dawce wynoszącej 5 mg lub 10 mg była dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych, a większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem (86,6%). Nie raportowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwiema różnymi dawkami cetyryzyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych. Ponadto wykazano, że profil bezpieczeństwa cetyryzyny jest</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>porównywalny do placebo. Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych zarówno w grupach pacjentów otrzymujących cetyryzynę (analizowano 2 dawki łącznie) lub placebo należał ból głowy (odpowiednio: 15,1% vs 19,7%; *RR=0,77; 95% CI: 0,42; 1,44), a także: zapalenie gardła (10,1% vs 13,6%; *RR=0,74; 95% CI: 0,35; 1,60), ból brzucha (9,4% vs 4,5%; *RR=2,06; 95% CI: 0,66; 6,61) oraz krwawienie z nosa (7,1% vs 4,3%; *RR=1,58; 95% CI: 0,49; 5,24). Obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie ($p>0,05$). Terapia cetyryzyną w porównaniu z podawaniem placebo nie wiązała się z wystąpieniem istotnych klinicznie oraz statystycznie zmian w badaniu EKG, badaniach parametrów laboratoryjnych lub życiowych.</p> <p>Łącznie 16 pacjentów (7,7%) wycofanych zostało z udziału w badaniu: 6 pacjentów (8,8%) z grupy kontrolnej, 6 pacjentów (8,7%) z grupy otrzymującej cetyryzynę w dawce 5 mg/dobę oraz 4 pacjentów (5,6%) z grupy otrzymującej cetyryzynę w dawce 10 mg/dobę. Do najczęstszych przyczyn przedwczesnego wycofania z udziału w badaniu należały: wystąpienie innych schorzeń u 7 pacjentów oraz brak adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie w przypadku 3 pacjentów, a także: niestosowanie się do zaleceń lekarskich (2 pacjentów), wystąpienie działań niepożądanych, naruszenie protokołu badania, nieprawidłowości w wyjściowym badaniu EKG oraz błąd w dawkowaniu leku (w każdym przypadku – 1 pacjent).</p>
Wnioski	<p>Wyniki niniejszego badania klinicznego przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem wykazały, że cetyryzyna stosowana przez okres 4 tygodni w dobowej dawce wynoszącej 10 mg wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 roku życia. Ponadto, cetyryzyna podawana w dawce 5 mg/dobę, jak i dawce 10 mg/dobę była dobrze tolerowana przez dzieci, a raportowane działania niepożądane były łagodnie lub umiarkowanie nasilone. Podsumowując, cetyryzyna podawana w postaci syropu stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p>		
Allegra et al., 1993 [5]			
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>. Sponsor: brak danych.</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 6 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej. Do badania włączono łącznie 107 pacjentów.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna w postaci roztworu (krople doustne) w dawce 5 mg/dobę (n=54). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=53). Okres leczenia i obserwacji wynosił 2 tygodnie.</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W badaniu oceniano zmiany nasilenia objawów występujących w przebiegu okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, takich jak: kichanie, wyciek wydzieliny z nosa, niedrożność nosa, a także świąd nosa i/lub oczu.</p> <p>W okresie leczenia wynoszącym 2 tygodnie raportowano, że cetyryzyna wykazuje wysoką skuteczność kliniczną względem placebo, zarówno w ocenie samych pacjentów, jak i lekarzy prowadzących leczenie. W grupie badanej obserwowano istotnie statystycznie więcej dni podczas których objawy nosowe i oczne nie występowały lub były łagodnie nasilone niż w grupie kontrolnej ($p=0,002$). Porównanie maksymalnych ilości punktów odzwierciedlających nasilenie objawów ocenianych przez lekarzy prowadzących wskazało na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść stosowania cetyryzyny ($p=0,04$).</p> <p>Globalna ocena zmian nasilenia objawów alergicznych w trakcie trwania badania dokonana przez lekarzy prowadzących leczenia wskazała na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść terapii cetyryzyną, która wiązała się z uzyskaniem doskonałej lub dobrej poprawy u 34/54 pacjentów, podczas gdy w grupie kontrolnej analogiczna liczba pacjentów wynosiła 25/53 ($p=0,039$).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W badaniu wykazano, że cetyryzyna podawana w dobowej dawce wynoszącej 5 mg/dobę była dobrze tolerowana. Wystąpienie senności o niewielkim nasileniu raportowano tylko u 3 pacjentów w grupie badanej, a raportowana różnica nie była istotna statystycznie (*Peto OR=7,54; 95% CI: 0,77; 74,03; $p>0,05$).</p>
Wnioski	<p>W oparciu o dostępne wyniki przedstawione w abstrakcie randomizowanego badania klinicznego [5] można wnioskować, że cetyryzyna podawana w postaci roztworu doustnego w dobowej dawce wynoszącej 5 mg jest istotnie bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu objawów nosowych i ocznych występujących w przebiegu okresowego (sezonowego), alergicznego</p>		

18.8. Analiza wyników i wniosków z badań dotyczących zastosowania loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny (w postaciach płynnych) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
zapalenia błony śluzowej. Desloratadyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych w wieku od 2. do 6. roku życia.			
Gillman et al., 2002 [12]			
<p>Wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone bez zamaskowania oraz bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Sponsor: Pfizer Inc.</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 roku życia z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Pierwotnie do badania włączono 572 pacjentów, z których 95% (544) ukończyło cały okres badania, a 565 zostało uwzględnionych w analizie ITT.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna w postaci syropu w dawce 10 mg/dobę (n=544). Okres leczenia i obserwacji wynosił 4 tygodnie.</p>	<p>W badaniu oceniano wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów pediatrycznych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w oparciu o kwestionariusz PRQLQ (ang. <i>Pediatric Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>), który uwzględnia 5 domen dotyczących: występowania objawów nosowych, występowania objawów ocznych, występowania innych objawów, problemów praktycznych oraz ograniczeń aktywności. Pacjenci musieli określić wpływ objawów występujących w czasie ostatniego tygodnia w odniesieniu do każdego z punktów kwestionariusza i ocenić je w 7-stopniowej skali (0 – brak wpływu/objawów lub objawy niekłopotliwe, 6 – objawy bardzo uciążliwe lub stale występujące).</p> <p>Wykazano, że w porównaniu z wartościami wyjściowymi stosowanie cetyryzyny wpłynęło na ogólną poprawę jakości życia pacjentów pediatrycznych, zarówno w drugim (p<0,001), jak i w czwartym tygodniu leczenia (p<0,001). Średnia różnica zmian pomiędzy czwartym tygodniem terapii a stanem początkowym była większa niż różnica zmian raportowana pomiędzy drugim tygodniem leczenia a wartościami wyjściowymi. Statystycznie istotną poprawę raportowano także w odniesieniu do poszczególnych domen (p<0,001).</p> <p>W czasie każdego z 4 tygodni okresu leczenia wykazano ponadto istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (za wyjątkiem niedrożności nosa) ocenianych za pomocą parametru TSSS (p<0,001). Łącznie 62% pacjentów raportowało co najmniej 50% redukcję nasilenia objawów w czasie 4 tygodni leczenia.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Łącznie 360 działań niepożądanych było raportowanych u 247 pacjentów (44%), z których 22 (6%) uznanych zostało jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Wszystkie obserwowane działania niepożądane były łagodnie lub umiarkowanie nasilone. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały bóle głowy (10%), z czego jeden przypadek został określony jako związany z leczeniem, natomiast wszystkie cechowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Spośród działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem najczęściej zgłaszano senność (1% pacjentów). Z powodu wystąpienia działań niepożądanych w przypadku 19 (3%) pacjentów zmniejszono stosowaną dawkę leku lub chwilowo zrezygnowano w jej podawaniu, natomiast 12 (2%) pacjentów zostało trwale wycofanych z udziału w badaniu.</p>
Wnioski	<p>Niniejsze badanie kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej stanowi jedno z pierwszych badań dotyczących oceny wpływu zastosowania leków przeciwhistaminowych na zmiany jakości życia u dzieci z objawami alergicznymi. Raportowane wyniki wskazują, że cetyryzyna podawana w dawce 20 mg/dobę w postaci syropu doustnego wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów w przebiegu okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i tym samym wpływa na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów pediatrycznych. Raportowane wyniki potwierdzają dodatkowo akceptowalny profil bezpieczeństwa cetyryzyny podawanej dzieciom w wieku od 6. do 11. roku życia.</p>		
Lewocetyryzyna stosowana w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną)			
Hampel et al., 2010 [6]			
<p>2 wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesiąca życia do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p>Do 1. badania włączono pierwotnie 69 pacjentów w wieku od 6 do 11 miesiąca</p>	<p><u>pacjenci w wieku 6-11 miesięcy</u> <u>Grupa badana:</u> lewocetyryzyna 1,25 mg/dobę (n=45). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=24).</p> <p><u>pacjenci w wieku 1-5 lat</u> <u>Grupa badana:</u> lewocetyryzyna</p>	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W obu badaniach klinicznych łączna częstość występowania działań niepożądanych w okresie leczenia była podobna w grupie pacjentów otrzymujących lewocetyryzynę oraz w grupie pacjentów przyjmujących placebo. W badaniu 1., do którego włączono dzieci w wieku od 6. do 11. miesiąca życia, u 29 (64,4%) pacjentów w grupie badanej otrzymującej lewocetyryzynę obserwowano wystąpienie 54 działań niepożądanych, natomiast w grupie kontrolnej otrzymującej placebo obserwowano łącznie 34 działania niepożądane u 17 (70,8%) pacjentów (*RR=0,91; 95% CI: 0,66;</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Sponsor: Sanofi-Aventis U.S., LLC, and UCB, Inc.</p>	<p>życia, z których badanie ukończyło 65 (94,2%) pacjentów. Do 2. badania włączono pierwotnie 173 pacjentów w wieku od 1 roku życia do 5 lat (w tym 32% pacjentów w przedziale wiekowym 1-2 lata), z których badanie ukończyło 169 (97,7%) pacjentów.</p>	<p>1,25 mg/2xdobę (n=114). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=59). Okres leczenia i obserwacji wynosił 14 dni.</p>	<p>1,33; $p > 0,05$). W badaniu 2., do którego włączono pacjentów pediatrycznych w wieku od 1. do 5. roku życia raportowano wystąpienie łącznie 60 działań niepożądanych u 40 (35,1%) pacjentów otrzymujących lewocetyryzynę oraz 43 działania niepożądane obserwowane u 21 (35,6%) pacjentów z grupy kontrolnej, w której podawano placebo (*RR=0,99; 95% CI: 0,65; 1,53; $p > 0,05$).</p> <p>Do działań niepożądanych raportowanych liczbowo częściej wśród pacjentów przyjmujących lewocetyryzynę niż w grupie kontrolnej w badaniu 1. należały: biegunka (13,3%), ząbkowanie (6,7%) oraz zaparcia (6,7%), podczas gdy gorączka (4,4%) oraz zapalenie ucha środkowego (2,6%) były częściej raportowane u pacjentów przyjmujących lewocetyryzynę w badaniu 2.</p> <p>W badaniu 1. u dwóch pacjentów z grupy badanej stwierdzono wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. U 8-miesięcznego chłopca raportowano 3 ciężkie działania niepożądane tj. ostre zapalenie zatok, ostre zapalenie ucha środkowego oraz infekcję górnych dróg oddechowych. Zdarzenia te zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. U drugiego pacjenta tj. 11-miesięcznego chłopca wykazano nosicielstwo metycylinoopornego gronkowca złocistego na skórze, które stwierdzono 10 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. W badaniu 2. u chłopca w wieku 3 lat w 14. dniu po podaniu ostatniej dawki lewocetyryzyny raportowano wystąpienie gorączki o ciężkim nasileniu, wymagającej hospitalizacji.</p> <p>W badaniach nie raportowano żadnych istotnych klinicznie oraz statystycznie zmian w zakresie analizowanych parametrów laboratoryjnych oraz parametrów życiowych, zarówno w grupach badanych, jak i kontrolnych. Pomiędzy grupami stosującymi lewocetyryzynę, a grupami przyjmującymi placebo nie wykazano żadnych istotnych różnic z odniesieniem do wyników badań elektrokardiograficznych, a raportowane odchylenia wyników w badaniu EKG względem wartości wyjściowych były nieznaczne i podobne we wszystkich grupach pacjentów.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych przedstawionych w publikacji [6] wskazują, że lewocetyryzyna jest dobrze tolerowana, zarówno u dzieci w wieku od 1 do 5 lat, jak i u niemowląt w wieku powyżej 6. miesiąca życia z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Częstość występowania określonych działań niepożądanych była ogólnie zbliżona w obu grupach, a ponadto nie raportowano żadnych istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów laboratoryjnych, ocenie parametrów życiowych oraz w badaniu EKG. Ryzyko wystąpienia senności było zbliżone lub wręcz mniejsze w przypadku stosowania lewocetyryzyny w porównaniu do placebo. Mimo braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi lewocetyryzynę a grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo należy jednak podkreślić, że pacjenci włączeni do badania 1. (niemowlęta) doświadczyły liczbowo więcej działań niepożądanych niż dzieci w wieku od 1. do 5. roku życia włączone do badania 2.</p>		

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

18.9. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

Tabela 51. Ocena w skali *Jadad* dla badań [1], [2], [3].

[ref]	Bloom 2004 [1]		Prenner 2006 [2]		Yang 2001 [3]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Tak	1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		4		3	

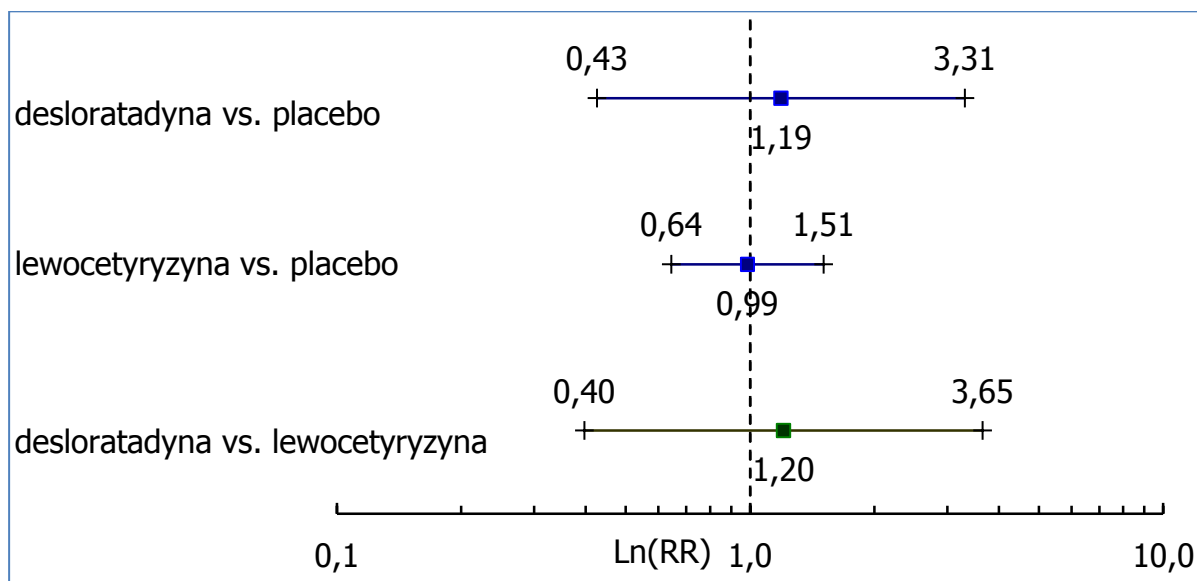
Tabela 52. Ocena w skali *Jadad* dla badań [4], [5], [6].

[ref]	Pearlman 1997 [4]		Allegra 1993 [5]		Hampel 2010 [6]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	na	-	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	na	-	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	na	-	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	na	-	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	na	-	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		na		3	

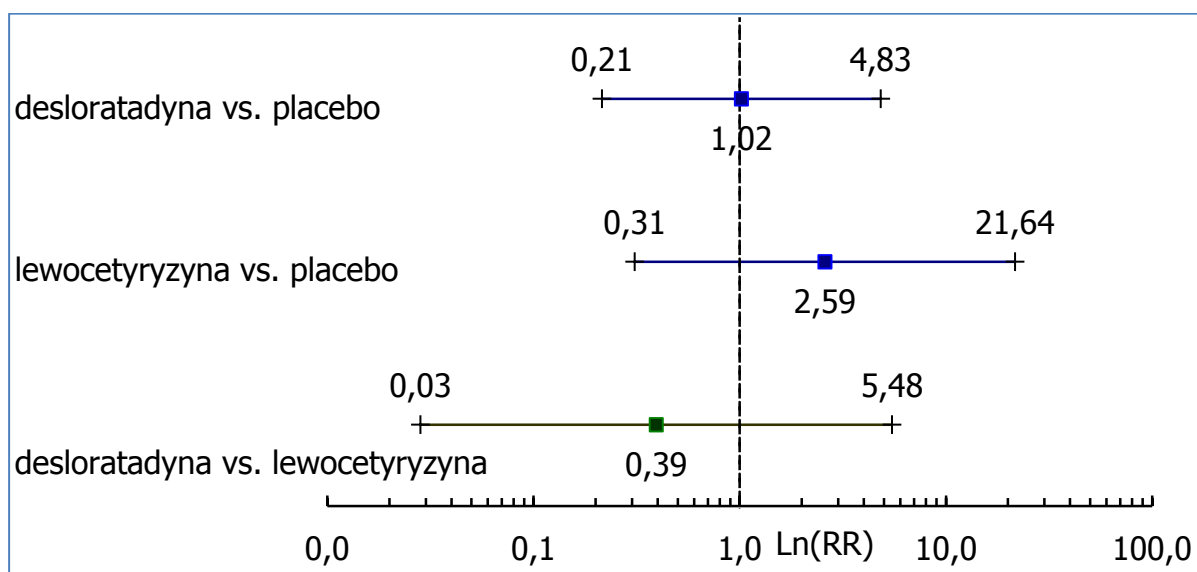
na - niemożliwe do oszacowania (brak pełnego tekstu publikacji).

18.10. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dotyczące porównań pośrednich)

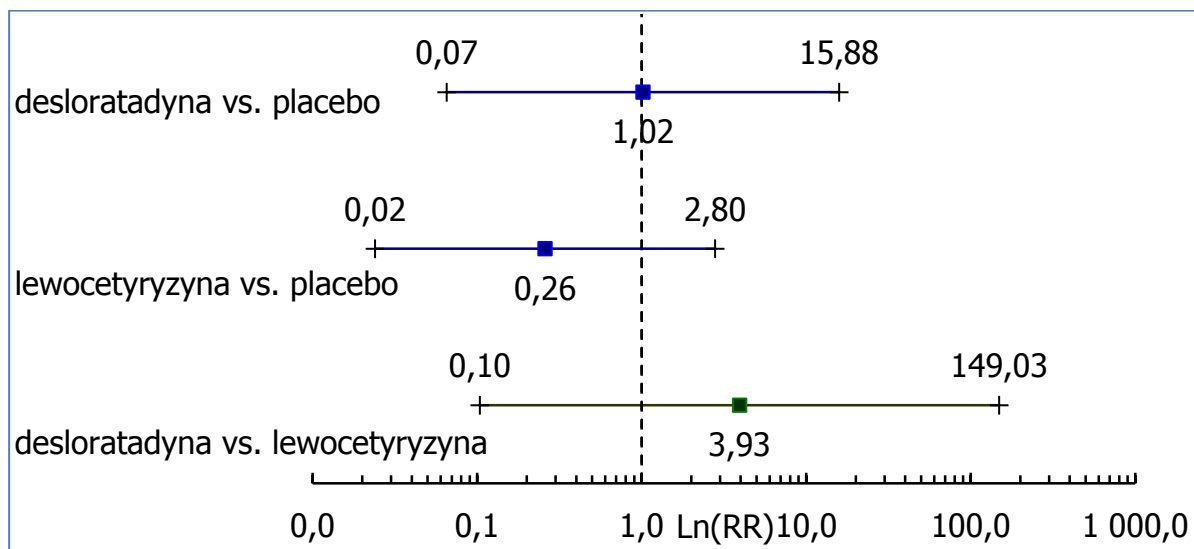
Pośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa desloratadyny (w postaci syropu) i lewocetyryzyny (w postaci roztworu doustnego) z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora w populacji pacjentów w wieku od 1. lub 2. roku życia do 5 lat z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych [1], [6].



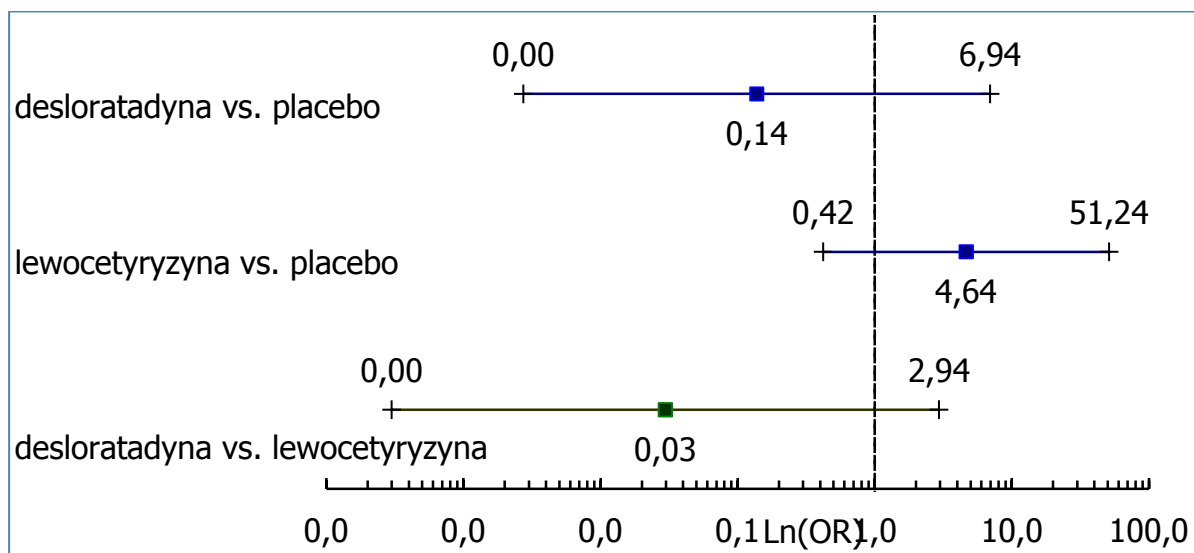
Wykres 1. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; porównanie pośrednie: desloratadyna vs lewocetyryzyna [1], [6].



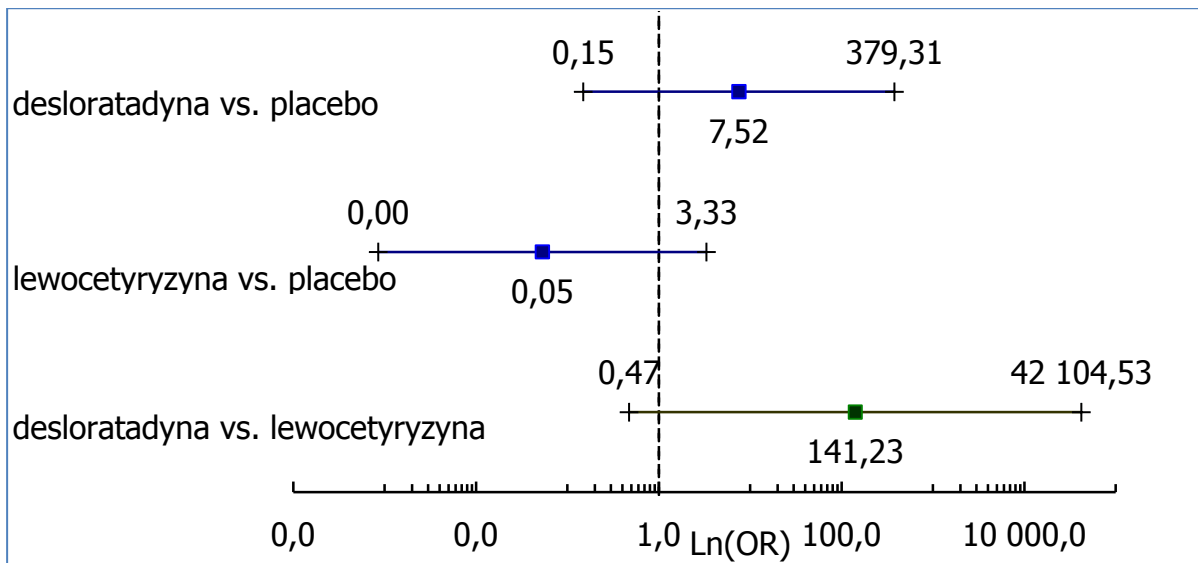
Wykres 2. Ryzyko wystąpienia gorączki w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; porównanie pośrednie: desloratadyna vs lewocetyryzyna [1], [6].



Wykres 3. Ryzyko wystąpienia infekcji wirusowych w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; porównanie pośrednie: desloratadyna vs lewocetyryzyna [1], [6].



Wykres 4. Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; porównanie pośrednie: desloratadyna vs lewocetyryzyna [1], [6].



Wykres 5. Ryzyko wystąpienia wysypki w okresie leczenia wynoszącym 14 dni; porównanie pośrednie: desloratadyna vs lewocetyryzyna [1], [6].

18.11. Opis skal / kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej

Tabela 53. Kwestionariusz PRQLQ (ang. *Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) dotyczący oceny jakości życia pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek [12].

nr	Pytanie	Wpływ objawów na każdą z domen: punktacja od 0 do 6.
1	Objawy oczne	0 – brak 1 – minimalny 2 – nieznaczny 3 – umiarkowany 4 – uciążliwy 5 – bardzo uciążliwy 6 – maksymalnie uciążliwy
2	Objawy nosowe	
3	Inne objawy	
4	Problemy praktyczne	
5	Codzienna aktywność	

Tabela 54. Ocena stopnia nasilenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką (zakres: 0 – 3; suma ocen nasilenia poszczególnych objawów stanowi wskaźnik TSS* [ang. *Total Symptom Score*]).

Oceniane objawy w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki	Ocena stopnia nasilenia poszczególnych objawów
świąd nosa, niedrożność nosa, kichanie, wyciek wydzieliny; świąd/pieczenie oczu, zaczerwienie oczu, łzawienie oczu; świąd podniebienia, świąd gardła, świąd ucha	0 – brak objawów 1 – łagodne nasilenie (objawy zauważalne ale łatwo tolerowane) 2 – umiarkowane nasilenie (objawy obecne i odczuwalne ale znośne) 3 – ciężkie nasilenie (objawy trudne do zniesienia, powodujące zaburzenia codziennej aktywności i/lub snu) opcjonalnie: od 0 (brak objawów) do 4 lub 5 (bardzo ciężkie nasilenie objawów powodujące ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu)
świąd skóry	

18.12. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 55. Ocena jakości danych z badań przedstawionych w publikacji [1].

Bloom et al., 2004 [1]	
Rodzaj badań: 2 jednośrodkowe badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym; typu IIA	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: w publikacji nie podano opisu metody randomizacji i zamaskowania.	
Komentarz: w badaniach nie oceniano skuteczności klinicznej desloratadyny. Przedstawiono łączne wyniki dla pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Nie oceniano	
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 1,25 mg vs placebo)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	*RR=1,19 (95% CI: 0,44; 3,19); p>0,05
Gorączka	*RR=1,02 (95% CI: 0,24; 4,26); p>0,05
Bóle głowy	*RR=0,34 (95% CI: 0,05; 2,29); p>0,05
Infekcje wirusowe	*RR=1,02 (95% CI: 0,11; 9,61); p>0,05
Zapalenie ucha środkowego	*Peto OR=0,138 (95% CI: 0,003; 6,944); p>0,05
Ospa wietrzna	*Peto OR =7,67 (95% CI: 0,47; 124,13); p>0,05
Wysypka	*Peto OR=7,52 (95% CI: 0,15; 379,28); p>0,05
Infekcje dróg moczowych	*Peto OR =7,67 (95% CI: 0,47; 124,13); p>0,05
Profil bezpieczeństwa kliniczna (desloratadyna 2,5 mg vs placebo)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	*RR=0,17 (95% CI: 0,03; 1,01); p>0,05
Bóle głowy	*RR=0,25 (95% CI: 0,04; 1,60); p>0,05
Zapalenie (nieżyt) żołądka i jelit	*Peto OR =0,133 (95% CI: 0,008; 2,152); p>0,05
Wymioty	*Peto OR =0,133 (95% CI: 0,008; 2,152); p>0,05

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W odniesieniu do badań klinicznych przedstawionych w publikacji [1] przeprowadzonych z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby, w których bezpośrednio porównywano profil bezpieczeństwa desloratadyny oraz placebo jakość przedstawionych wyników określono jako wysoką, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony również jako średni (klasa B poziomu dowodów ze względu na przeprowadzenie badań w jednym ośrodku klinicznym).

Tabela 56. Ocena jakości danych z badania [2].

Prenner et al., 2006 [2]	
Rodzaj badań: wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: w publikacji podano opis metody randomizacji, nie przedstawiono opisu metody zamaskowania.	
Komentarz: do badania włączono pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych, bez określonego rozpoznania. Nie badano skuteczności klinicznej desloratadyny.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Nie oceniano	

Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 1,0-1,25 mg vs placebo)	
Wycofanie z badania jakichkolwiek przyczyn	*RR=1,70 (95% CI: 0,62; 4,74); p>0,05
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	*RR=0,47 (95% CI: 0,06; 3,57); p>0,05
Działania niepożądane związane z leczeniem	*RR=1,19 (95% CI: 0,77; 1,85); p>0,05
Jadłowstręt	*RR=1,89 (95% CI: 0,41; 8,74); p>0,05
Wzrost apetytu	*RR=0,95 (95% CI: 0,22; 4,04); p>0,05
Gorączka	*RR=3,79 (95% CI: 0,58; 25,02); p>0,05
Senność	*RR=0,74 (95% CI: 0,29; 1,85); p>0,05
Biegunka	*RR=2,52 (95% CI: 0,74; 8,64); p>0,05
Bezsenna	*Peto OR=7,11 (95% CI: 0,73; 69,06); p>0,05
Rozdrażnienie	*RR=1,22 (95% CI: 0,48; 3,07); p>0,05
Zapalenie oskrzeli	*Peto OR=7,00 (95% CI: 0,14; 353,53); p>0,05
Kaszel	*RR=0,95 (95% CI: 0,17; 5,30); p>0,05
Krwawienie z nosa	*Peto OR=7,00 (95% CI: 0,14; 353,53); p>0,05

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W odniesieniu do wielośrodkowego badania klinicznego [2] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby, w którym bezpośrednio porównywano profil bezpieczeństwa desloratadyny oraz placebo jakość przedstawionych wyników określono jako wysoką, podobnie jak poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C (klasa A).

Tabela 57. Ocena jakości danych z badania [3].

Yang et al., 2001 [3]	
Rodzaj badań: jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: w publikacji nie podano opisu metody randomizacji ani opisu zamaskowania.	
Komentarz: do badania włączono pierwotnie 60 pacjentów narodowości chińskiej, natomiast w analizie klinicznej uwzględniono wyniki dostępne dla 46 pacjentów. W badaniu zastosowano 2 różne dawki loratadyny tj. 5 mg lub 10 mg/dobę w zależności od masy ciała pacjentów, natomiast raportowane wyniki przedstawiono łącznie dla obu dawek.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (loratadyna 5 mg lub 10 mg vs placebo)	
Zmniejszenie nasilenia wycieku z nosa	na; ^p=0,009
Zmniejszenie nasilenia kichania	na; ^p=0,004
Zmniejszenie nasilenia niedrożności nosa	na; ^p=0,08
Zmniejszenie nasilenia świądu nosa	na; ^p=0,07
Zmniejszenie nasilenia objawów ocznych	na; ^p=0,224
Różnica zmian nasilenia objawów łącznych (TSS) po upływie 1 tygodnia leczenia	*MD= -2,90; (95% CI: -4,78; -1,02); ^p=0,003
Różnica zmian nasilenia objawów łącznych (TSS) po upływie 3 tygodnia leczenia	*MD= -1,60; (95% CI: -3,39; 0,19); ^p=0,063
Profil bezpieczeństwa	
W trakcie 3 tygodni leczenia nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia działania niepożądanego, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.	

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych. na - niemożliwe do oszacowania.

W odniesieniu do jednośrodkowego badania klinicznego [3] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa loratadyny oraz placebo jakość przedstawionych wyników określono jako wysoką, a

poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został również oceniony jako średni (klasa B poziomu dowodów).

Tabela 58. Ocena jakości danych z badania [4].

Pearlman et al., 1997 [4]	
Rodzaj badań: wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym; typu IIA	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: w publikacji podano opis metody zamaskowania, nie podano opisu metody randomizacji.	
Komentarz: w badaniu zastosowano 2 różne dawki cetyryzyny tj. 5 mg oraz 10 mg/dobę, dla których przedstawiono oddzielne wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oraz łączne wyniki w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (cetyryzyna 10 mg vs placebo)	
Zmniejszenie nasilenia objawów łącznych (TSS) w ocenie pacjentów	\wedge 3,19 vs 2,09; $p \leq 0,05$
Zmniejszenie nasilenia świądu oczu w ocenie pacjentów	\wedge 0,73 vs 0,40; $p \leq 0,05$
Zmniejszenie nasilenia świądu nosa/jamy ustnej w ocenie pacjentów	\wedge 0,74 vs 0,53; $p \leq 0,05$
Zmniejszenie nasilenia objawów łącznych (TSS) w ocenie lekarzy	na; $\wedge p > 0,05$
Zmniejszenie nasilenia świądu oczu oraz nosa/jamy ustnej w ocenie lekarzy	na; $\wedge p \leq 0,05$
Skuteczność kliniczna (cetyryzyna 5 mg vs placebo)	
Zmniejszenie nasilenia objawów łącznych (TSS) w ocenie pacjentów	na; $\wedge p > 0,05$
Zmniejszenie nasilenia objawów łącznych (TSS) w ocenie lekarzy	na; $\wedge p > 0,05$
Zmniejszenie nasilenia kichania w ocenie lekarzy	na; $\wedge p \leq 0,05$
Profil bezpieczeństwa (cetyryzyna 5 mg lub 10 mg [łącznie] vs placebo)	
Ból głowy	*RR=0,77 (95% CI: 0,42; 1,44); $p > 0,05$
Zapalenie gardła	*RR=0,74 (95% CI: 0,35; 1,60); $p > 0,05$
Ból brzucha	*RR=2,06 (95% CI: 0,66; 6,61); $p > 0,05$
Krwawienie z nosa	*RR=1,58 (95% CI: 0,49; 5,24); $p > 0,05$

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \wedge wartości podane w publikacjach referencyjnych. na - niemożliwe do oszacowania.

W odniesieniu do wielośrodkowego badania klinicznego [4] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny oraz placebo jakość przedstawionych wyników określono jako wysoką, a poziom dowodów klinicznych oceniony najwyżej w trójstopniowej skali A-C (klasa A).

Tabela 59. Ocena jakości danych z badania [5].

Allegra et al., 1993 [5]	
Rodzaj badań: badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: na
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: na
Ograniczenia metod: brak dostępu do pełnego tekstu, stąd też niemożliwa jest ocena jakości wyników i poziomu dowodów naukowych na podstawie abstraktu.	
Komentarz:	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (cetyryzyna 5 mg vs placebo)	
Ilość dni, w których objawy nosowe i oczne nie występowały lub były łagodnie nasilone	na; $\wedge p = 0,002$

Zmniejszenie nasilenia objawów łącznych w ocenie lekarzy	na; ^p=0,04
Doskonała lub dobra poprawa w zakresie objawów w ocenie lekarzy	na; ^p=0,039
Profil bezpieczeństwa (cetyryzyna 5 mg vs placebo)	
Senność o niewielkim nasileniu	*Peto OR=7,54 (95% CI: 0,77; 74,03); p>0,05

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych. na - niemożliwe do oszacowania.

W odniesieniu do badania klinicznego [5], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa cetyryzyny oraz placebo niemożliwe było określenie jakości przedstawionych wyników, podobnie jak poziomu dowodów klinicznych ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji. Ze względu na zastosowanie randomizacji oraz podwójnego zamaskowania, co można było wywnioskować z dostępnego abstraktu - jakość metod przeprowadzenia badania oceniono jako wysoką.

Tabela 60. Ocena jakości danych z badań przedstawionych w publikacji [6].

Hampel et al., 2010 [6]	
Rodzaj badań: 2 wielośrodkowe badania RCT, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: w publikacji nie podano opisu metody randomizacji ani opisu zamaskowania.	
Komentarz: w badaniu nie oceniano skuteczności klinicznej lewocetyryzyny. Przedstawiono łączne wyniki dla pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Nie oceniano	
Profil bezpieczeństwa (lewocetyryzyna 1,25 mg vs placebo)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	*RR=0,91 (95% CI: 0,66; 1,33); p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	*RR=2,67 (95% CI: 0,45; 16,87); p>0,05
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	*RR=2,31 (95% CI: 0,82; 7,17); p>0,05
Zaburzenia ogólne lub w miejscu podania	*RR=1,07 (95% CI: 0,44; 2,76); p>0,05
Infekcje	*RR=1,07 (95% CI: 0,39; 3,12); p>0,05
Zaburzenia układu nerwowego	*RR=1,07 (95% CI: 0,15; 7,98); p>0,05
Zaburzenia układu oddechowego	*RR=0,53 (95% CI: 0,16; 1,83); p>0,05
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanek miękkich	*RR=0,46 (95% CI: 0,18; 1,18); p>0,05
Profil bezpieczeństwa (lewocetyryzyna 2,5 mg vs placebo)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	*RR=0,99 (95% CI: 0,65; 1,53); p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	*RR=0,59 (95% CI: 0,23; 1,51); p>0,05
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	*RR=0,74 (95% CI: 0,31; 1,81); p>0,05
Zaburzenia ogólne lub w miejscu podania	*RR=1,21 (95% CI: 0,36; 4,20); p>0,05
Infekcje	*RR=0,75 (95% CI: 0,35; 1,63); p>0,05
Zaburzenia układu nerwowego	*RR=0,21 (95% CI: 0,05; 0,90); NNT=15 (6; 195); p<0,05
Zaburzenia układu oddechowego	*RR=0,78 (95% CI: 0,30; 2,02); p>0,05
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanek miękkich	*RR=2,59 (95% CI: 0,42; 16,57); p>0,05

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W odniesieniu do randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z podwójnym zamaskowaniem próby i opisanych w publikacji [6], w których bezpośrednio porównywano profil

bezpieczeństwa lewocetyryzyny oraz placebo jakość przedstawionych wyników określono jako wysoką, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony najwyżej (klasa A).

Tabela 61. Ocena jakości danych z badania [7].

Rossi et al., 2005 [7]	
Rodzaj badań: badanie prospektywne bez randomizacji oraz grupy kontrolnej; typu IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: badanie przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania oraz bez grupy kontrolnej.	
Komentarz: badanie opublikowane w postaci abstraktu (brak pełnotekstowej publikacji). Do badania włączono pierwotnie 59 pacjentów.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 2,5 mg)	
U znacznego odsetka pacjentów obserwowano zmniejszenie nasilenia: wycieku wydzieliny z nosa, kichania, niedrożności nosa i świądu nosa. U wszystkich pacjentów ustąpiły objawy oczne, natomiast u większości raportowano ustąpienie kaszlu, ponadto u pacjentów ze współistniejącą astmą redukcji uległa częstość stosowania krótkodziałających beta-agonistów [^] .	
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 2,5 mg)	
Łącznie 22 działania niepożądane wystąpiły u 13 pacjentów [^] .	

W odniesieniu do prospektywnego badania klinicznego [7] przeprowadzonego bez randomizacji oraz grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny jakość przedstawionych wyników określono jako niską (brak dokładnych wyników w dostępnej publikacji), a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C oceniono jako średni (klasa B).

Tabela 62. Ocena jakości danych z badania [8].

NCT00704769 [8]	
Rodzaj badań: wielośrodkowe badanie obserwacyjne bez randomizacji oraz grupy kontrolnej; typu IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: badanie przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania oraz bez grupy kontrolnej.	
Komentarz: badanie zakończone ale nieopublikowane. Okres leczenia wynosił co najmniej 7 dni.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 1,25-2,5 mg)	
Doskonała odpowiedź na zastosowane leczenie	[^] 159 (26,7%)
Dobra odpowiedź na zastosowane leczenie	[^] 350 (58,7%)
Umiarkowana odpowiedź na zastosowane leczenie	[^] 50 (8,4%)
Słaba odpowiedź na zastosowane leczenie	[^] 11 (1,8%)
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 1,25-2,5 mg)	
Nudności	[^] 3
Zawroty głowy	[^] 1

[^] wartości podane w publikacjach referencyjnych.

W odniesieniu do obserwacyjnego badania klinicznego [8] przeprowadzonego bez randomizacji oraz grupy kontrolnej, w którym oceniano efekty kliniczne zastosowania desloratadyny w grupie pacjentów pediatrycznych jakość przedstawionych wyników oraz poziom dowodów klinicznych określono jako

niski (wyniki przedstawione w oparciu o dane dostępne na stronie rejestru badań klinicznych; badanie nie zostało dotychczas nieopublikowane).

Tabela 63. Ocena jakości danych z badania [9].

Tassinari et al., 2009 [9]	
Rodzaj badań: wielośrodkowe badanie obserwacyjne bez randomizacji oraz grupy kontrolnej; typu IVC.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: badanie przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania oraz bez grupy kontrolnej.	
Komentarz:	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 2,5 mg)	
Redukcja nasilenia objawów nosowych (TSS) względem wartości wyjściowych	na; $\wedge p=0,0001$
Zmniejszenie nasilenia niedrożności nosa względem wartości wyjściowych	na; $\wedge p=0,0001$
Zmniejszenie nasilenia: wycieku wydzieliny, świądu nosa i kichania względem wartości wyjściowych	na; $\wedge p=0,0001$
Stan zdrowia dzieci po zakończeniu leczenia w ocenie rodziców: „lepszy” lub „dużo lepszy”	$\wedge 421$ (94%)
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 2,5 mg)	
Łącznie u 25 pacjentów (6%) obserwowano wystąpienie 33 działań niepożądanych, spośród których najczęściej raportowano bóle głowy (7/33; 21%). Z powodu wystąpienia działań niepożądanych 5 pacjentów zostało wycofanych z dalszego udziału w badaniu \wedge .	

\wedge wartości podane w publikacjach referencyjnych. na - niemożliwe do oszacowania.

W odniesieniu do wielośrodkowego, obserwacyjnego badania klinicznego [9] przeprowadzonego bez randomizacji oraz grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w licznej populacji pacjentów pediatrycznych jakoś przedstawionych wyników określono jako średnią, podobnie jak poziom dowodów klinicznych według trójstopniowej skali A-C (klasa B).

Tabela 64. Ocena jakości danych z badania [10].

NCT00723736 [10]	
Rodzaj badań: badanie obserwacyjne bez randomizacji oraz grupy kontrolnej; typu IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: badanie przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania oraz bez grupy kontrolnej.	
Komentarz: badanie zakończone ale nieopublikowane.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 1,25 mg)	
Nie oceniano	
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 1,25 mg)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	$\wedge 20$ (20%)
Zaburzenia ogólne	$\wedge 4$ (4%)
Infekcje	$\wedge 21$ (21%)
Zaburzenia w obrębie układu oddechowego	$\wedge 6$ (6%)
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	$\wedge 4$ (4%)
Ciężkie działania niepożądane: wymioty	$\wedge 1$ (1%)
Ciężkie działania niepożądane: gorączka	$\wedge 1$ (1%)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań.



Ciężkie działania niepożądane: zapalenie migdałków	^1 (1%)
Ciężkie działania niepożądane: odwodnienie	^1 (1%)

^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.

W odniesieniu do obserwacyjnego badania klinicznego [10] przeprowadzonego bez randomizacji oraz grupy kontrolnej, w którym oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny jakość przedstawionych wyników, a także poziom dowodów klinicznych określono jako niski (wyniki przedstawione w oparciu o dane dostępne na stronie rejestru badań klinicznych; badanie nie zostało dotychczas nieopublikowane).

Tabela 65. Ocena jakości danych z badania [11].

NCT00761527 [11]	
Rodzaj badań: wielośrodkowe badanie obserwacyjne bez randomizacji oraz grupy kontrolnej; typu IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: badanie przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania oraz bez grupy kontrolnej.	
Komentarz: badanie zakończone ale nieopublikowane.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 1,0-2,5 mg)	
Poprawa stanu zdrowia w ocenie lekarzy	^2 913 (98,7%*)
Brak poprawy stanu zdrowia w ocenie lekarzy	^39 (1,3%*)
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 1,0-2,5 mg)	
Jakichkolwiek działania niepożądane	^24 (0,8%*)
Działania niepożądane o łagodnym nasileniu	^21 (0,7%*)
Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu	^2 (0,07%*)
Działania niepożądane o ciężkim nasileniu	^1 (0,03%*)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	^20 (0,7%*)
Działania niepożądane będące przyczyną przejściowej rezygnacji z leczenia	^1 (0,03%*)
Działania niepożądane będące przyczyną całkowitej/stałej rezygnacji z leczenia	^2 (0,07%*)

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.

W odniesieniu do wielośrodkowego, obserwacyjnego badania klinicznego [11] przeprowadzonego bez randomizacji oraz grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny jakość przedstawionych wyników, a także poziom dowodów klinicznych oceniono jako niski (wyniki przedstawione w oparciu o dane dostępne na stronie rejestru badań klinicznych; badanie nie zostało dotychczas nieopublikowane).

18.13. Tabele pomocnicze

Tabela 66. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness. ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 67. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 68. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związku/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 69. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 70. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	metod przeprowadzenia badań	wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie.
Bardzo niska	-	Jakiegolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne.

* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 71. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (technologia wnioskowana)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacje o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

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

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

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

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

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