



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

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hitaxa (Desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458, we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka**

Analiza weryfikacyjna

Data ukończenia: 4 listopad 2013

## Wykaz skrótów

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

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

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

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

**EKG**- Elektrokardiogram

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**PLC** – placebo

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

**RK** – Rada Konsultacyjna

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

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

**RP** – Rada Przejrzystości

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

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

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

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

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

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

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

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

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

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

---

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

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

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

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

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	23
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	23
2.5.2. Status rejestracyjny .....	23
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	24
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>24</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	24
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	24
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	52
3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	54
3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	54
3.2.1.1. Strategia wyszukiwania .....	54
3.2.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	55
3.2.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	57
3.2.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	64
3.2.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	64
3.2.2. Wyniki analizy skuteczności .....	68
3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	72
3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	78
3.3. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	79
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>81</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	81
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	82
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	91
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	92
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	95
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	95
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	101
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	101
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	103
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	103
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>105</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	105

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	108
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	109
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	109
5.3.2. Obliczenia własne Agencji .....	118
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	118
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>119</b>
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>119</b>
<b>8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>121</b>
8.1. Rekomendacje kliniczne .....	121
8.2. Rekomendacje refundacyjne .....	124
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	124
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>125</b>
<b>10. Opinie ekspertów .....</b>	<b>126</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>128</b>
<b>12. Spis tabel .....</b>	<b>131</b>
<b>13. Źródła .....</b>	<b>132</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>135</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-14222-16/JA/13  
30.07.2013 r.

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW  
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia  
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Hitaxa (Desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458

Wnioskowane wskazanie:

alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

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

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

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- [redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Adamed Sp. z o.o.

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Adamed Sp. z o.o.

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

1. Merck Sharp & Dohme- Aeries

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

<b>L.p.</b>	<b>Nazwa, postać i dawka leku</b>	<b>Podmiot Odpowiedzialny</b>
1	Allertec	POLFA WARSZAWA
4	Amertil	BIOFARM
5	CetAlergin	ICN Polfa Rzeszów/Valeant
8	Zyrtec	UCB PHARMA
11	Contrahist	Adamed
12	Xyzal	UCB/Vedim
13	Claritine	SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
14	Flonidan	Sandoz
15	Loratan	HASCO-LEK



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2013 r. znak MZ-PLR-460-14222-16/JA/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hitaxa (Desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458, we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- [REDAKCYJNA] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich [REDAKCYJNA], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- [REDAKCYJNA] Zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, [REDAKCYJNA], Analiza problemu decyzyjnego
- [REDAKCYJNA] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich, [REDAKCYJNA], Analiza ekonomiczna
- [REDAKCYJNA] Współfinansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich, [REDAKCYJNA], Analiza racjonalizacyjna
- [REDAKCYJNA], Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, [REDAKCYJNA], Przegląd systematyczny badań

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388). Uwagi zostały szczegółowo określone w piśmie do MZ, znak pisma: AOTM-DS-4350-6(7)/ŁB/2012 dostarczonym do MZ w dniu 10.09.2013 r. Minister Zdrowia w dniu 16.10.2013 r. przekazał Prezesowi Agencji, znak pisma: MZ-PLR-460-14713-16/MS/13, dokumentację otrzymaną od Podmiotu Odpowiedzialnego wraz z załączonymi uzupełnieniami dotyczącymi analiz.

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

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

---

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

Oceniana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

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

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Clatra (bilastinum)</b>			
Objawowe leczenie uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki	Stanowisko RP nr 13/2012 z dnia 26 marca 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku Clatra (bilastinum) 20 mg, tabletki, 10 sztuk i 30 sztuk, we wskazaniu: „objawowe leczenie uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność kliniczna leku jest podobna do dostępnych terapii, lek jest od nich droższy, zarejestrowany zaledwie trzy lata temu i jego działania niepożądane są mało poznane.</p>	
<b>Xyzal® (dichlorowodorek lewocetyryzyny)</b>			
leczenie sezonowego alergicznego nieżytu nosa, całorocznego alergicznego nieżytu nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki	Stanowisko RK nr 10/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych dichlorowodoru lewocetyryzyny (Xyzal®) w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa, całorocznego alergicznego nieżytu nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla cetyryzyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań, na podstawie porównania pośredniego, wskazują na równoważność efektywności klinicznej i bezpieczeństwa lewocetyryzyny i cetyryzyny. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio oba preparaty. Lewocetyryzyna występuje w obecnie dostępnych, racemicznych preparatach cetyryzyny i jest aktywną postacią leku. Stosowanie czystego enancjomeru nie zmienia więc mechanizmu działania. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienych różnic pomiędzy preparatami racemicznymi a lewocetyryzyną. Analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie preparatem Xyzal® byłoby terapią droższą od obecnie stosowanych cetyryzyny i loratadyny. Różnica ta nie znajduje uzasadnienia w zwiększonej efektywności klinicznej lub lepszym profilu bezpieczeństwa. Wobec tego lewocetyryzyna powinna być dostępna na takich samych zasadach, jak inne leki przeciwhistaminowe II generacji.</p>	

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

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

## 2.4. Problem zdrowotny

### Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (również nazywane alergicznym nieżytem nosa, ANN) jest to zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom przeciwciała immunoglobuliny E (IgE). Głównymi objawami ANN są: wyciek wodnistej wydzieliny, blokada, świąd oraz kichanie. Chociaż ANN manifestuje się głównie objawami ze strony nosa, uważany jest obecnie za chorobę ogólnoustrojową istotnie zmniejszającą wydajność pracy i nauki chorych oraz pogarszającą jakość ich życia. ANN nieleczone lub leczone nieskutecznie powoduje utratę fizjologicznych funkcji nosa, takich jak: nawilżanie, ogrzewanie i oczyszczanie powietrza, co z kolei może prowadzić do powikłań (m.in. zapalenia zatok, ucha środkowego, rozwoju polipów nosa). ANN jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy: u około 10-40% chorych na ANN współwystępuje astma oskrzelowa, a u 80% chorych na astmę– ANN. Zależnie od czasu utrzymywania się objawów wyróżnia się postać okresową lub przewlekłą ANN. Tabela poniżej charakteryzuje oba typy.<sup>1</sup>

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

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

### Epidemiologia

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

### Leczenie

Celem leczenia jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym z ANN. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację

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

<sup>2</sup> Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, et al. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. Otolaryngol Pol. 2009 Jul-Aug;63(4):324-30.

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

---

ANN, skuteczność oraz objawy uboczne stosowanych leków (zwłaszcza w przypadku dzieci), a także preferencje pacjenta (droga podania leku, koszt terapii). Jedynym leczeniem przyczynowym ANN jest immunoterapia swoista.

### **Farmakoterapia**

Do leków zmniejszających objawy ANN należą:

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

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

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

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

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

Leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H typu 1 (H1-blokery) są najskuteczniejsze u chorych z dominującymi objawami histaminozależnymi (wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa i kichanie) oraz z towarzyszącymi objawami ze strony oczu. Słabo działają natomiast na blokadę nosa, nieswoistą nadreaktywność błony śluzowej oraz zaburzenia węchu. Leki przeciwhistaminowe I generacji są

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

nieselektywne – poza receptorem H1 blokują także receptory cholinergiczne, serotonergiczne, adrenergiczne i dopaminergiczne, co jest przyczyną działań ubocznych, np. trudności w oddawaniu moczu czy zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego. Przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powodując senność, zaburzenia koncentracji, oszołomienie, a niekiedy pobudzenie.

Obecnie nie zaleca się stosowania H1-blokerów I generacji ze względu na niekorzystny stosunek skuteczności do objawów ubocznych – ich miejsce zajęły H1-blokery II generacji (zwłaszcza niepowodujące sedacji i niemetabolizowane przez cytochrom P450, dzięki czemu nie wchodzi w interakcje lekowe, m.in. z makrolidami czy azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi). W Polsce z leków II generacji dostępna jest cetyryzyna i loratadyna (niekiedy mogą powodować senność), a także nowsze preparaty – feksofenadyna, desloratadyna, lewocetyryzyna (u większości chorych nie wywołują senności i mają mniej działań ubocznych). Do leków ostatnio wprowadzonych na polski rynek należą rupatadyna i bilastyna.

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

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

### **Kromoglikan sodowy**

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

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

Nie wykazują one działania przeciwzapalnego, zalecane są wyłącznie do stosowania doraźnego w razie silnej blokady nosa. Preparaty donosowe z tej grupy wydają się skuteczniejsze od doustnych, działają szybko (<10 min), ale mogą wywoływać tachyfilaksję i wtórny nieżyt polekowy w wyniku degeneracyjnego wpływu na komórki nabłonka nosa. Maksymalny czas leczenia wynosi 3-5 dni ciągłej terapii. Preparaty doustne są przeciwwskazane u małych dzieci, kobiet w ciąży oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym,

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

---

chorobami serca, nadczynnością tarczycy, rozrostem gruczołu krokowego, jaskrą, chorobami psychicznymi, jak również leczonych  $\beta$ -blokerami i inhibitorami monoaminooksydazy. Działanie preparatów skojarzonych z lekami przeciwhistaminowymi po kilku dniach stosowania jest takie samo jak zastosowanie leku przeciwhistaminowego w monoterapii.

### **Bromek ipratropium**

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

### **Zasady terapii ANN**

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

### **Inne formy terapii**

#### **Immunoterapia swoista**

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

Skuteczność SIT potwierdzono w przypadku alergenów pyłków traw, drzew i chwastów, roztoczy kurzu domowego, zarodników grzybów pleśniowych (*Alternariai Cladosporium*), kota i karalucha (rzadko wykonywana w praktyce klinicznej). W Polsce stosuje się zwykle ITS drogą podskórną lub rzadziej podjęzykową. Terapia trwa co najmniej 3-5 lat z okresową oceną efektu leczenia trwania terapii, a decyzję o jej zakończeniu podejmuje się indywidualnie. Wskazania do SIT:

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

W leczeniu i diagnostyce można wyróżnić odrębną grupę jako stanowią dzieci. Ogólne założenia diagnostyki i leczenia ANN u dzieci są takie same jak u osób dorosłych. Różnice wynikają z odmienności anatomicznych



we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

i czynnościowych układu oddechowego dziecka, jak również trwającego procesu rozwoju układu oddechowego. Podstawą rozpoznania jest badanie i wywiad zebrany najczęściej od rodziców dziecka. W przypadku niemowląt objawy niedrożności nosa są nieco odmienne i obejmują:

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

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

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

Nazwa międzynarodowa	Sposób podania, generacja	Wiek dopuszczenia do stosowania	Przykłady dostępnych w Polsce preparatów
<b>II generacja</b>			
azelastyna	donosowo (aerozol), do worka spojówkowego (krople)	objawowe leczenie ANN u dorosłych i dzieci po 6. r.ż. leczenie alergicznego sezonowego zapalenia spojówek po 4. r.ż., całorocznego – po 12. r.ż.	Allergodil
bilastyna	ogólnie	po 12. r.ż.	Bilaxten, Clatra
cetyryzyna	ogólnie	po 12. r.ż.	Alermed, Alerton, Alerzina, Allertec, Amertil, CetAlergin, Cetigran, Letizen, Virlix, Zyrtec; preparaty złożone: Cirrus, Zyrtec-D
desloratadyna	ogólnie	po 12. r.ż.	Aerius, Azomyr

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

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

emedastyna	krople do oczu	po 3. r.ż.	Emadine
epinastyna	krople do oczu	po 12. r.ż.	Relestat
lewocetyryzyna	ogólnie	po 2. r.ż.	Cezera, Lirra, Xyzal, Zenaro, Zyx
feksofenadyna	ogólnie	po 12. r.ż.	Fexofast, FexoGen, Telfast, Telfexo
loratadyna	ogólnie	po 2. r.ż.	Aleric, Claritine, Flonidan, Loratadyna, Loratan, Loratine; preparaty złożone: Claritine Active
rupatadyna	ogólnie	po 12. r.ż.	Rupafin
<b>I generacja*</b>			
ketotifen	krople do oczu	po 6. m.ż.	Zaditen
dimetynden	donosowo (aerazol)	po 6. m.ż.	preparat złożony: OtrivinAllergy

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

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

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

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

## Pokrzywka

### Definicja

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

### Epidemiologia

Brak jest dokładnych, aktualnych danych dotyczących zapadalności i chorobowości na pokrzywkę w populacji polskiej. Pewnych nowych informacji odnośnie częstości występowania chorób alergicznych skóry, w tym także pokrzywki w Polsce dostarczyły wyniki programu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** Według danych kwestionariuszowych programu pochodzących od 4 510 osób, zmiany skórne w przebiegu chorób alergicznych występują u 11,2% osób mieszkających na terenach miejskich oraz 6,7% osób z terenów wiejskich. W wyniku szczegółowych badań lekarskich przeprowadzonych w grupie 4 783 osób, występowanie pokrzywki rozpoznano u 5-8% badanych pacjentów; 6% rozpoznano dotyczyło dzieci w wieku 6-7 lat, 5% - dzieci w wieku 13-14 lat, a 8% przypadków stanowili dorośli. Występowanie obrzęku naczynioruchowego z pokrzywką potwierdzono u 1% osób dorosłych

### Klasyfikacja pokrzywki

Typ	Podtyp	Definicja/czynnik wywołujący	Rutynowe testy diagnostyczne	Dodatkowe badania diagnostyczne
samoistna pokrzywka przewlekła	pokrzywka ostra	bąble samoistne, <6 tygodni	żadne	żadne
	bąble samoistne, >6 tygodni	pełna morfologia krwi i OB lub CRPc unikanie podejrzewanych leków (np. NSLPZ)	1) wykrywanie zakażeń (np. H. pylori)	
pokrzywka fizykalna	pokrzywka z zimna	zimne powietrze, woda, wiatr	próba prowokacyjna z zimnem i test progowy (z kostkami lodu, zimną wodą, zimnym wiatrem)	pełna morfologia krwi, OB lub CRPc obecność krioglobulin wyklucza inne choroby, zwłaszcza infekcyjne

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

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

	opóźniona pokrzywka z ucisku	ucisk wertykalny (bąble pojawiają się po 3–8 h)	test uciskowy (0,2–1,5 kg/cm <sup>2</sup> przez 10 i 20 min)	żadne
	pokrzywka ciepła	zlokalizowane ciepło, kontakt miejscowy	próba prowokacyjna z ciepłem i test progowy (z ciepłą wodą)	żadne
	pokrzywka słoneczna	UV lub światło widzialne	UV i światło widzialne o różnej długości fali	wykluczyć inne dermatozy wywoływane światłem
	pokrzywka ze wzmożonym dermografizmem	siły tarcia mechanicznego (bąble pojawiają się po 1–5 min)	wywołanie dermografizmu	pełna morfologia krwi, OB lub CRP
	pokrzywka wywołana wibracjami/obrzęk naczynioruchowy	wibracje, np. młot pneumatyczny		
inne zaburzenia pokrzywkowe	pokrzywka wywołana wodą	woda	mokre okłady o temperaturze ciała przykładane na 20 min	żadne
	pokrzywka cholinergiczna	wywoływana przez wzrost temperatury ciała	próba prowokacyjna z wysiłkiem fizycznym i gorącą kąpielą	żadne
	pokrzywka kontaktowa	kontakt z substancjami pokrzywkogennymi	testy punktowe lub płatkowe odczytywane po 20 min	żadne
	anafilaksja/pokrzywka wywołana wysiłkiem fizycznym	wysiłek fizyczny	w zależności od wywiadu próba wysiłkowa po spożyciu określonego pokarmu lub bez wcześniejszego spożycia pokarmu	żadne

## Leczenie

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

---

Leczenie pokrzywki obejmuje:

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

### **Eliminacja bodźca wywołującego**

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

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

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

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

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

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

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

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

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Hitaxa roztwór doustny 0,5 mg/ml EAN: 5909990981458
Substancja czynna	desloratadyna
Droga podania we wnioskowanym wskazaniu	doustna
Mechanizm działania	Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy wykazującym selektywną antagonistyczną aktywność wobec obwodowych receptorów H <sub>1</sub> . Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H <sub>1</sub> , ponieważ nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Badania <i>in vitro</i> wykazały przeciwalergiczne właściwości desloratadyny. Obejmują one hamowanie uwalniania cytokin indukujących reakcję zapalną, takich jak EL-4, IL-6, Ł-8 i EL-13, z ludzkich komórek tłuszcznych i granulocytów zasadochłonnych, jak również hamowanie ekspresji adhezyjnej cząsteczki selektyny P na powierzchni komórek śródbłonna. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało jeszcze potwierdzone.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	PT/H/0605/001/DC 29.06.2012
Wnioskowane wskazanie	alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat:</u> 2,5 ml (1,25 mg) roztworu doustnego raz na dobę. <u>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat:</u> 5 ml (2,5 mg) roztworu doustnego raz na dobę. Okresowo 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.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocnicze wchodzące w skład preparatu lub na loratadynę.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

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

we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

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



Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

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

			<p>niewskazane u pacjentów przyjmujących leki z grupy MAO, z nadciśnieniem nie poddającym się kontroli lub ciężką chorobą wieńcową. Pacjenci w starszym wieku mogą być bardziej wrażliwi na ich działanie uboczne. Środki te nie mają znaczenia w leczeniu podtrzymującym alergicznego nieżyty nosa. Mogą być stosowane przez krótki okres (3-5 dni) przez poważnie obciążonych pacjentów dla polepszenia początkowej dystrybucji leki wraz z donosowymi kortykosteroidami.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leki antyhistaminowe + leki przeciwobrzękowe/leki obkurczające naczynia</b> – dla pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii lekami antyhistaminowymi lub przeciwobrzękowymi w monoterapii. Dopuszczone dla osób powyżej 12 r.ż., jakkolwiek pseudoefedryna może być podawana w monoterapii dzieciom w wieku 2 lat.</li> <li>• <b>Antagoniści receptora leukotrienowego (LTRA)</b> – kilka badań wykazało skuteczność subtancjimonelukast w redukcji swędzenia, kichania, wycieku z nosa i obrzęku błony śluzowej. Jego skuteczność była porównywalna do doustnych leków antyhistaminowych, ale kilka badań wykazało, że wziewne kortykosteroidy w większym stopniu przyczyniały się do poprawy objawów niż LTRA. Terapia złożona z LTRA i leków antyhistaminowych w większym stopniu łagodziła objawy wewnątrz jamy nosowej niż monoterapia, jakkolwiek była mniej skuteczna niż steroidy inhalowane donosowo w monoterapii. LTRA pełnią rolę jako leczenie I-liniowe u osób z współistniejącą przewlekłą astmą dla kontroli obu chorób w redukcji kosztów leczenia.</li> <li>• <b>Kromolin przyjmowany donosowo</b> – mniej efektywny niż donosowe kortykosteroidy, jednakże będący alternatywą leczenia dla pacjentów nie mogących przyjmować kortykosteroidów. Bardziej efektywny jest przyjmowany regularnie na początku symptomów alergii. Dawkowanie 4x/dzień jest problematyczne. Minimalne efekty uboczne (podrażnienie nosa, swędzenie i nieprzyjemny smak).</li> <li>• <b>Leki antycholinergiczne</b> (bromek impratropium w sprayu – Atrovent) – są efektywne dla pacjentów z ostrymi objawami naczynioruchowymi lub w zanikowym zapaleniu błony śluzowej nosa. Zmniejszają produkcję śluzu oraz minimalizują wyciek z nosa. Wraz z doustnymi lekami antyhistaminowymi uważane za efektywne w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. Efekt terapeutyczny leków antyhistaminowych I-generacji zależy od ich antycholinergicznych właściwości, dlatego też leki o słabszym działaniu sedującym nie osiągają takich korzyści leczniczych.</li> <li>• <b>Donosowe leki antyhistaminowe</b> – efektywne w leczeniu objawów związanych z sezonowych lub trwałym nieżytem nosa i w niealergicznym naczynioruchowym nieżycie nosa (ale bez znaczących korzyści nad konwencjonalnym leczeniem). Podane donosowo wykazują efekt uboczny w postaci pieczenia i zmienionego smaku (gorzki/metaliczny).</li> <li>• <b>Donosowy roztwór solanki w sprayu</b> – teoretycznie nawilża jamę nosową i początkuje oczyszczanie błony śluzowej. Roztwory solanki zawierają magnez, który redukuje zapalenie błony śluzowej nosa. Jedno badanie wykazało, że hipertoniczny roztwór solanki poprawia objawy w alergicznym nieżycie nosa, ale nie jest tak skuteczny jak donosowe kortykosteroidy. Może być leczeniem wspomagającym w lekkim do średniego stopnia alergicznym nieżycie nosa.</li> </ul>
--	--	--	---

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Immunoterapia</b> – powtarzalne podawanie alergenów pacjentom z reakcjami IgE-zależnymi celem zmniejszenia wrażliwości. Pomaga to zapobiegać rozwojowi poliwrażliwości u dzieci i stanowi profilaktykę rozwoju astmy.</li> <li>• <b>Omalizumab (Xolair)</b> – przeciwciało monoklonalne selektywnie zaślepiające krążące immunoglobuliny IgE i ograniczające ich dostępność. Badania na pacjentach z alergicznym nieżytem nosa wykazały zmniejszenie uwalniania mediatorów zapalnych. Nie są znane efekty długoterminowe. Lek nie rekomendowany na razie w praktyce klinicznej.</li> <li>• <b>Terapie chirurgiczne</b> – dla osób z przetrwałym obrzękiem błony śluzowej nosa po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (włączając w to immunoterapię) celem zmniejszenia małżowin dolnych nosa.</li> </ul>											
USA	<p>The American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology (AAAAI) i the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)  2008</p>	<p>Diagnostyka i postępowanie w nieżyty nosa (w tym w alergicznym nieżycie nosa)</p>	<p>Wybór odpowiedniej farmakoterapii jest uzależniony od wielu czynników (w tym od typu nieżyty tj. alergicznego, niealergicznego, mieszany, epizodyczny). Rekomendowane opcje terapeutyczne dla alergicznego nieżyty nosa: sezonowego i długotrwałego przedstawiono poniżej</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Leki doustne w monoterapii</th> <th>Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">Antyhistaminowe (antagoniści receptora H1)</td> <td>Ciągłe podanie tych leków jest bardziej efektywne w sezonowym niż długotrwałym nieżycie nosa, jakkolwiek akceptowane jest użycie na żądanie w epizodycznym alergicznym nieżycie nosa, ze względu na ich szybkie działanie.</td> </tr> <tr> <td>Mniej efektywne w przekrwieniu błony śluzowej nosa niż w innych przypadkach.</td> </tr> <tr> <td>W przypadku ostrego alergicznego nieżyty nosa lepsze są inne opcje terapeutyczne.</td> </tr> <tr> <td>Mniej skuteczne w przypadku alergicznego nieżyty nosa niż donosowe kortykosteroidy, ale z podobną skutecznością co donosowe kortykosteroidy w przypadku objawów ocznych.</td> </tr> <tr> <td>Leki antyhistaminowe II generacji są bardziej preferowane niż I generacji ze względu na ich działanie sedacyjne, wydajność i efekt antycholinergiczny. Wśród leków antyhistaminowych II generacji zaleca się feksofenadynę, loratadynę, desloratadynę w dawkach rekomendowanych.</td> </tr> <tr> <td>Generalnie nieefektywne w przypadku niealergicznego nieżyty nosa, niepolecane dla typów mieszanych nieżyty.</td> </tr> <tr> <td>Kortykosteroidy</td> <td>Krótki okres podawania (5-7 dni) może być terapią skuteczną dla bardzo nasilonych objawów nieżyty.</td> </tr> </tbody> </table>	Leki doustne w monoterapii	Uwagi	Antyhistaminowe (antagoniści receptora H1)	Ciągłe podanie tych leków jest bardziej efektywne w sezonowym niż długotrwałym nieżycie nosa, jakkolwiek akceptowane jest użycie na żądanie w epizodycznym alergicznym nieżycie nosa, ze względu na ich szybkie działanie.	Mniej efektywne w przekrwieniu błony śluzowej nosa niż w innych przypadkach.	W przypadku ostrego alergicznego nieżyty nosa lepsze są inne opcje terapeutyczne.	Mniej skuteczne w przypadku alergicznego nieżyty nosa niż donosowe kortykosteroidy, ale z podobną skutecznością co donosowe kortykosteroidy w przypadku objawów ocznych.	Leki antyhistaminowe II generacji są bardziej preferowane niż I generacji ze względu na ich działanie sedacyjne, wydajność i efekt antycholinergiczny. Wśród leków antyhistaminowych II generacji zaleca się feksofenadynę, loratadynę, desloratadynę w dawkach rekomendowanych.	Generalnie nieefektywne w przypadku niealergicznego nieżyty nosa, niepolecane dla typów mieszanych nieżyty.	Kortykosteroidy	Krótki okres podawania (5-7 dni) może być terapią skuteczną dla bardzo nasilonych objawów nieżyty.
Leki doustne w monoterapii	Uwagi													
Antyhistaminowe (antagoniści receptora H1)	Ciągłe podanie tych leków jest bardziej efektywne w sezonowym niż długotrwałym nieżycie nosa, jakkolwiek akceptowane jest użycie na żądanie w epizodycznym alergicznym nieżycie nosa, ze względu na ich szybkie działanie.													
	Mniej efektywne w przekrwieniu błony śluzowej nosa niż w innych przypadkach.													
	W przypadku ostrego alergicznego nieżyty nosa lepsze są inne opcje terapeutyczne.													
	Mniej skuteczne w przypadku alergicznego nieżyty nosa niż donosowe kortykosteroidy, ale z podobną skutecznością co donosowe kortykosteroidy w przypadku objawów ocznych.													
	Leki antyhistaminowe II generacji są bardziej preferowane niż I generacji ze względu na ich działanie sedacyjne, wydajność i efekt antycholinergiczny. Wśród leków antyhistaminowych II generacji zaleca się feksofenadynę, loratadynę, desloratadynę w dawkach rekomendowanych.													
	Generalnie nieefektywne w przypadku niealergicznego nieżyty nosa, niepolecane dla typów mieszanych nieżyty.													
Kortykosteroidy	Krótki okres podawania (5-7 dni) może być terapią skuteczną dla bardzo nasilonych objawów nieżyty.													

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

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

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

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

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

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

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



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

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

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

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• długotrwała terapia doustnymi kortykosteroidami nie jest rekomendowana w leczeniu przewlekłej pokrzywki, z wyjątkiem szczególnych przypadków (siła rekomendacji A)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Terapie immunomodulujące</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna jest najlepiej przebadanym lekiem immunosupresyjnym w leczeniu przewlekłej pokrzywki;</li> <li>• inne leki: takrolimus, mykofenolanmofetylu;</li> <li>• plazmafereza oraz dożylna immunoglobulina również mogą być skuteczne w ciężkiej, przewlekłej immunologicznej pokrzywce (jakość dowodów II-ii);</li> <li>• niepotwierdzone doniesienia z raportów informują o skutecznej terapii metotreksatem i cyklofosfamidem.</li> </ul> <p>Stwierdzono ustąpienie pokrzywki po leczeniu astmy omalizumabem oraz łuszczycy etanerceptem.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Inne</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kromoglikan sodowy – nieskuteczny;</li> <li>• niefedypina w pokrzywce idiopatycznej;</li> <li>• tyroksyna w pokrzywce idiopatycznej – sporadycznie skuteczna;</li> <li>• sulfasalazyna lub dapson – możliwa skuteczność w przypadkach zależnych od kortykosteroidów, niepotwierdzone doniesienia w leczeniu opóźnionej pokrzywki (doniesienia o skuteczności sulfasalazyny w leczeniu pokrzywki idiopatycznej);</li> <li>• warfaryna w leczeniu pokrzywki idiopatycznej;</li> <li>• wyniki badań wskazują na korzyści wynikające z dodania do terapii cetyryzynąstanazolu;</li> <li>• hydroksychlorokina – poprawia jakość życia;</li> <li>• fototerapia i relaksacja – wyniki niespójne;</li> <li>• bardzo silne sterydy stosowane miejscowo;</li> <li>• sterydy anaboliczne (w miarę możliwości tylko u dorosłych)</li> </ul>
Wielka Brytania	Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)	Wytyczne leczenia przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego u dorosłych i dzieci	<p style="text-align: center;"><b>Wytyczne postępowania u dorosłych</b></p> <p>1) Unikanie czynników wyzwalających pokrzywkę</p> <p>2) Kontrola objawów:</p>

	2007		<p>•<b>Leki antyhistaminowe:</b> wszystkie leki antyhistaminowe mają zarejestrowane wskazanie: leczenie przewlekłej pokrzywki, ale powinno unikać się leków I generacji ze względu na ich działanie sedacyjne u powodowanie spowolnienia psychoruchowego (w przeciwieństwie do leków II generacji przenikają barierę krew-mózg). W tabeli poniżej leki ze wskazaniami do leczenia w przewlekłej pokrzywce.</p> <p>•<b>Inne leki doustne:</b> w przypadkach przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego opornych na wysokie dawki leków antyhistaminowych, brak jest zaakceptowanej II-liniowej terapii, ale poniżej przedstawiono inne opcje terapeutyczne</p> <table border="1" data-bbox="958 531 2150 1177"> <thead> <tr> <th>Leki antyhistaminowe</th> <th>Uwagi/efekty uboczne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Loratadyna</td> <td>II generacja</td> </tr> <tr> <td>Desloratadyna</td> <td>II generacja</td> </tr> <tr> <td>Feksofenadyna</td> <td>II generacja Skuteczna w dawce 60 - 240 mg</td> </tr> <tr> <td>Cetyryzyna</td> <td>II generacja</td> </tr> <tr> <td>Lewocetyryzyna</td> <td>II generacja</td> </tr> <tr> <td>Akrywastyna</td> <td>II generacja; szybki początek działania, wydalana w sposób niezmieniony w moczu, bez działania sedującego, w terapii "na żądanie"</td> </tr> <tr> <td>Hydroksyzyna</td> <td>I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania</td> </tr> <tr> <td>Chlorfenamina</td> <td>I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań</td> </tr> <tr> <td>Prometazyna</td> <td>I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań</td> </tr> </tbody> </table> <p>II linia farmakoterapii (leki doustne)</p> <table border="1" data-bbox="958 1241 2150 1334"> <thead> <tr> <th>Leki p.o. w II linii farmakoterapii</th> <th>Stopień rekomendacji</th> <th>Uwagi/ efekty uboczne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>i</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Leki antyhistaminowe	Uwagi/efekty uboczne	Loratadyna	II generacja	Desloratadyna	II generacja	Feksofenadyna	II generacja Skuteczna w dawce 60 - 240 mg	Cetyryzyna	II generacja	Lewocetyryzyna	II generacja	Akrywastyna	II generacja; szybki początek działania, wydalana w sposób niezmieniony w moczu, bez działania sedującego, w terapii "na żądanie"	Hydroksyzyna	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania	Chlorfenamina	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań	Prometazyna	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań	Leki p.o. w II linii farmakoterapii	Stopień rekomendacji	Uwagi/ efekty uboczne		i	
Leki antyhistaminowe	Uwagi/efekty uboczne																												
Loratadyna	II generacja																												
Desloratadyna	II generacja																												
Feksofenadyna	II generacja Skuteczna w dawce 60 - 240 mg																												
Cetyryzyna	II generacja																												
Lewocetyryzyna	II generacja																												
Akrywastyna	II generacja; szybki początek działania, wydalana w sposób niezmieniony w moczu, bez działania sedującego, w terapii "na żądanie"																												
Hydroksyzyna	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania																												
Chlorfenamina	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań																												
Prometazyna	I generacja, działanie sedujące, nie dla dłuższego korzystania, do wstrzykiwań																												
Leki p.o. w II linii farmakoterapii	Stopień rekomendacji	Uwagi/ efekty uboczne																											
	i																												

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

**Wytyczne postępowania u dzieci**

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

Zaleca się leki antyhistaminowe II generacji.

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

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

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

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

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

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

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

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

<p>Wielka Brytania</p>	<p>Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)</p> <p>2008</p>	<p>Wytyczne postępowania w alergicznym i niealergicznym nieżycie nosa u dorosłych i dzieci</p>	<p style="text-align: center;"><b>Postępowanie w nieżycie alergicznym u dorosłych:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edukacja</li> <li>2. Unikanie alergenów (kurz, pyłki, alergeny kota) i substancji podrażniających.</li> <li>3. Farmakoterapia</li> </ol> <p><b><u>Terapia I liniowa dla lekkiego do średniego okresowego nieżyty nosa i lekkiego stałego nieżyty nosa oraz jako leczenie wspomagające terapię donosowymi steroidami w średnim do ciężkiego stałym nieżycie nosa nie reagującym na monoterapię donosowymi kortykosteroidami</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Doustne leki antyhistaminowe:</b> redukują objawy o 7% (5-9%) skuteczniej niż placebo, znacząco skuteczne w leczeniu objawów takich jak swędzenie, wyciek z nosa, kichanie. Desloratadyna, feksofenadyna, cetyryzyna i lewocetyryzyna mają słabe działanie w przypadku zatkania nosa, ale poprawiają objawy zapalenia spojówek, objawy ze strony podniebienia, skóry i dolnych dróg oddechowych. Regularne przyjmowanie tych leków jest bardziej efektywne niż terapia na żądanie. Objawy uboczne: leki antyhistaminowe I generacji (np. chlorfenamina, difenhydramina) powodują sedację i upośledzają funkcje poznawcze. Leki I generacji mają słabsze działanie sedujące i nie powodują wydłużeń QT w normalnych terapeutycznych dawkach, jednak wchodzi w interakcje z innymi lekami (mogą zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii komorowych w połączeniu mizolastyna + antybiotyki/leki antyarytmiczne, β-blokery).</li> <li>• <b>Donosowe leki antyhistaminowe:</b>azelastyna – lepszy efekt terapeutyczny niż doustne leki antyhistaminowe ale nie ma wpływu na objawy ze strony dolnych dróg oddechowych, gardła, skóry i oczu. Szybki początek działania – po 15 min od podania. Działanie uboczne: miejscowe podrażnienie, zaburzenia smaku.</li> </ul> <p><b><u>Terapia I liniowa dla stałych objawów średniego stopnia do ciężkich oraz w przypadku niepowodzenia monoterapii lekami antyhistaminowymi, a także w polipach nosa i ostrego zatkania nosa (miejscowe krople steroidowe)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Miejscowe donosowe kortykosteroidy:</b> działają poprzez supresję zapalenia w wielu miejscach procesu zapalnego, niektóre badania wykazały, że są skuteczniejsze niż leki antyhistaminowe, redukują objawy nieżyty nosa o 17% skuteczniej niż placebo (ale z różną efektywnością w przypadku współistniejącego alergicznego zapalenia spojówek). Szczyt działania po 7-8 godzinach od podania 1 dawki, kliniczna poprawa może wystąpić jednak po 2 tygodniach stosowania. Rekomenduje się rozpoczęcie terapii na 2 tygodnie przed spodziewanym sezonem alergicznym. Podobna skuteczność kliniczna występuje dla wszystkich leków z tej grupy, różnią się one jednak biodostępnością. Betametazon i deksametazon powinny być stosowane krótkotrwale ze względu na wysoką przyswajalność przez organizm. Długotrwałe stosowanie u dzieci flutikazonu, budesonidu i mometazonu jest bezpieczne. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A może zwiększać biodostępność kortykosteroidów. Skutki uboczne: podrażnienie nosa, chrypka, krwawienie z nosa, upośledzenie oczyszczania</li> </ul>
------------------------	--	--	---



			<p>błony śluzowej nosa, upośledzenie osi podwzgórze-przysadka w przypadku jednoczesnego wielomiejscowego stosowania kortykosteroidów u tej samej osoby, zwiększone ciśnienie wewnątrz gałki ocznej.</p> <p><b><u>Terapia sezonowego alergicznego nieżytu nosa ze współistniejącą astmą, stałego nieżytu nosa ze współistniejącą astmą i ewentualnie w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glikokortykosteroidy o działaniu systemowym:</b> wskazane w przypadku ostrego zatkania nosa, terapii krótkoczasowej w przypadku objawów niepoddających się leczeniu konwencjonalnej terapii, ważnych powodów osobistych. Doustne powinny być stosowane krótko i w połączeniu z miejscowymi donosowymi. Sugerowana dawka: 0,5 mg/kg m.c.p.o. rano z posiłkiem przez 5-10 dni.</li> <li>• <b>Glikokortykosteroidy dożylne:</b> nie są rekomendowane z wyłączeniem szczególnych sytuacji, w porównaniu z innymi terapiami stosunek korzyści do ryzyka jest niski.</li> <li>• <b>Inhibitory receptora leukotrienowego/leki anty-leukotrienowe:</b> profil terapeutyczny podobny do leków antyhistaminowych, z efektywnością zbliżoną do loratadyny w sezonowym alergicznym nieżycie nosa, skuteczniejsze w leczeniu objawów nieżytu o 5% w stosunku do placebo, mniej efektywne niż donosowe kortykosteroidy, kombinacja leków antyleukotrienowych i antyhistaminowych nie ma większej skuteczności niż w przypadku obu tych leków stosowanych w monoterapii, dlatego ich użycie w nieżycie nosa jest dyskusyjne. Kombinacja leków antyleukotrienowych i antyhistaminowych nie ma większej skuteczności niż miejscowe kortykosteroidy. Mogą mieć zastosowanie w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa i astmy.</li> </ul> <p>Efekty uboczne: generalnie leczenie jest dobrze tolerowane, mogą występować bóle głowy, objawy żołądkowo-jelitowe lub wysypka, zespół Churga-Straussa (ale jego wystąpienie przypisuje się jednoczesnemu stosowaniu glikokortykosteroidów).</p> <p><b><u>Terapia stałego nieżytu nosa z innych przyczyn, nieżyt nosa samoistny</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leki antycholinergiczne (bromek ipratropium):</b> zmniejszają wyciek z nosa ale nie mają wpływu na inne objawy, do stosowania 3x/dzień, regularne stosowanie może być skuteczne głównie w objawach wodnistego nieżytu w alergicznym nieżycie nosa w przypadku nieskuteczności miejscowych steroidów i leków antyhistaminowych, w przypadku samoistnego nieżytu nosa z wodnistym wyciekaniem będącego skutkiem obecności czynników podrażniających lub zmian temperatury, skuteczne w przypadku przeziębienia.</li> </ul> <p>Objawy uboczne: suchość i krwawienie z nosa, retencja moczu, jaskra. Stosować ostrożnie u osób starszych.</p> <p><b><u>Terapia poniżej 10 dni dla uniknięcia dysfunkcji trąbki Eustachiusza podczas lotu samolotem, u dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego, dla zwiększenia drożności nosa przed podaniem donosowych steroidów</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Donosowe leki zmniejszające obrzęk śluzówki/zmniejszające przekrwienie:</b> <math>\alpha</math>-1</li> </ul>
--	--	--	--

			<p>agonista efedryny i <math>\alpha</math>-2 agonista ksylometazoliny rozszerzają naczynia krwionośne w nosie i są efektywne w przypadku zatkania nosa w alergicznym i niealergicznym nieżyty nosa. Oksymetazolina działa po 10 minutach i jej działanie utrzymuje się do 10 godzin.</p> <p>Działania uboczne: regularne stosowanie prowadzi do wystąpienia wtórnego nieżyty nosa opornego na leczenie (<i>rhinitismedicamentosa</i>) z tachyfilaksją i znaczącej przewlekłej obstrukcji nosa, podrażnienie i wycieku z nosa.</p> <p><u>Nie rekomenduje się stosowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doustnych leków zmniejszających obrzęk śluzówki/zmniejszających przekrwienie(pseudoefedryna): skuteczne w leczeniu zatkania nosa, mniej skuteczne w formie doustnej niż donosowej, efekt trwa od 30 minut do 6 godzin. Efekty uboczne: nadciśnienie tętnicze, interakcje z antydepresantami, bezsenność, niepokój, tachykardia.</li> </ul> <p><b><u>Terapia nieżyty nosa u dzieci i dorosłych z lekkimi objawami występującymi sezonowo lub po krótkiej ekspozycji, zapalenie spojówek</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kromony:</b> hamują degranulację z pobudzonych komórek tucznych, hamują uwalnianie mediatorów zapalnych i alergicznych, mało skuteczne w leczeniu nieżyty. Efekty uboczne: lokalne podrażnienie, skurcz oskrzeli, ból głowy, wypaczenie smaku.</li> </ul> <p><b><u>Terapia pacjentów z sezonowym katarciem siennym IgE-zależnym nieodpowiadających na standardową terapię, pacjentów z utrzymującymi się objawami nieżyty nosa pomimo wcześniejszych terapii oraz z alergią na trudne do uniknięcia alergeny, pacjenci z reakcjami alergicznymi na ukąszenia owadów</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Immunoterapia alergenowa:</b> powtarzalne podanie skoncentrowanych preparatów zawierających alergeny celem zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej i redukcji objawów. Immunoterapia może być wysoce skutecznym i jedynym leczeniem modyfikującym naturalny przebieg alergicznego nieżyty nosa z długo utrzymującym się okresem remisji. Rekomendowana w przypadkach chorób IgE-zależnych w których unikanie kontaktu z alergenami jest trudne lub niemożliwe do osiągnięcia i które nie odpowiadają na standardowe leczenie. W każdym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. Ważna jest jakość szczepionek alergenowych i dlatego należy wybierać te standaryzowane. Skuteczność kliniczną wykazuje podanie głównych alergenów w iniekcji w dawce 5–20 <math>\mu</math>g. Efekty uboczne: ból i swędzenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcje uogólnione (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, astma, anafilaksja). Przewlekła astma jest przeciwwskazaniem do takiej terapii, terapię należy przeprowadzić pod kontrolą doświadczonego lekarza alergologa, z dostępem do adrenaliny i innych leków ratujących życie, z okresem obserwacji pacjenta 60 minut po wstrzyknięciu.</li> </ul> <p><b><u>Inne terapie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Podjęzykowa immunoterapia (sublingualimmunotherapy SLIT):</b> skuteczna u pacjentów z</li> </ul>
--	--	--	--

			<p>astmą i nieżytem nosa, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zmniejsza objawy i potrzebę podania innych leków. Wykazano efekt zależny od dawki na zapalenie spojówek i nieżyt nosa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anty-immunoglobuliny E:</b> dla ostrych objawów astmy alergicznej u pacjentów powyżej 12 r.ż.</li> <li>• <b>Postępowanie chirurgiczne:</b> w nielicznych przypadkach (hipertrofie lub nieprawidłowości anatomiczne).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Postępowanie w nieżycie alergicznym u dzieci:</b></p> <p><b>Terapia I liniowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Doustne leki antyhistaminowe:</b> podanie 1x/dzień długodziałających leków antyhistaminowych jest lepsze niż wielokrotne podawanie w ciągu dnia. Skuteczne w przypadku wycieku z nosa, kichania, zapalenia spojówek i wysypki. Desloratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna mogą być także skuteczne w przypadku zatkania nosa. Dla otrzymania optymalnych wyników wymagane jest podawanie profilaktyczne oraz ciągłe.</li> <li>• <b>Donosowe steroidy:</b> o niskiej biodostępności w najniższej możliwej dawce mogą być przydatne w kontroli objawów oraz przekrwienia śluzówki i zatkania nosa. Podawanie z przerwami może dawać dobre rezultaty z powodu naczynioskurczowego działania steroidów.</li> </ul> <p><b>Terapia II liniowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krótkoterminowe (&lt;14 dni) donosowe podanie kortykosteroidów w kroplach (betametazonu, flutikazonu) i miejscowo działających leków obkurczających naczynia w przypadku zatkania nosa w alergicznym nieżycie.</li> <li>• Chirurgiczne usunięcie małżowin dolnych nosa w wyjątkowych przypadkach (kiedy inne formy leczenia zawiodły).</li> <li>• 0,03% bromek ipratropium dla leczenia opornego wycieku z nosa.</li> <li>• Irygacje solanką w czasie sezonu pylenia dla złagodzenia objawów i zmniejszenia podawania leków antyhistaminowych.</li> <li>• LTRA w przypadku współistniejącej astmy.</li> <li>• Immunoterapia (przeciwwskazana dla dzieci z astmą) nie jest jeszcze rekomendowana, ale bywa stosowana.</li> </ul>
Polska	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)  2007	Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce	<p><b>Postępowanie lecznicze w przypadku pokrzywki powinno obejmować 3 podstawowe działania.</b> <u>Pierwsze</u> z nich to unikanie ekspozycji na zdefiniowany wcześniej czynnik wywołujący objawy lub usunięcie ogniska sprawczego, <u>drugie</u> to zahamowanie uwalniania mediatorów mastocytarnych, natomiast <u>trzecie</u> to supresja objawów klinicznych zależnych od działania mediatorów reakcji pokrzywkowej w obrębie tkanek docelowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwhistaminowe głównie II generacji – pierwsza linia terapeutyczna u chorych na pokrzywkę: foksafenadyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, cetyryzyna, loratydyna (również</li> </ul>

			<p>większych dawkach, ale takie dawkowanie wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plazmafereza, cyklosporyna A lub immunoglobuliny dożylnie szczególnie u chorych prezentujących ciężki przebieg kliniczny w pokrzywce autoimmunologicznej niereagujących na inne metody leczenia;</li> <li>• glikokortykosteroidy – podstawowe wskazanie pokrzywka typu ostrego;</li> <li>• fototerapia – w skojarzeniu z lekami przeciwhistaminowymi w leczeniu pokrzywki przewlekłej</li> </ul> <p><b>Inne możliwości terapeutyczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego blokującego receptor H1 z blokerem H2 (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),</li> <li>• połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego z lekiem antyleukotrienowym (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),</li> <li>• monoterapia takimi lekami, jak ketotifen, montelukast, oksatomid, doksepin (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),</li> <li>• dapson, sulfasalazyna, metotreksat, plazmaferezy, immunoglobuliny podawane dożylnie (dostępne tylko wyniki otwartych badań niekontrolowanych).</li> </ul>
Singapur	Singapore Ministry of Health (SMH)  2010	Leczenie zapalenia zatok przynosowych i alergicznego nieżytu nosa	<p><b>Rekomenduje się zastosowanie algorytmu leczenia i diagnostyki zgodnie z opracowaniem ARIA 2008 (D)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustne leki przeciwhistaminowe II generacji (antagoniści receptora H1) rekomendowane są w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek u dzieci i dorosłych (ocena A, poziom 1++);</li> <li>• donosowe GKS są silnie rekomendowane w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u dzieci i dorosłych (ocena A, poziom 1++);</li> <li>• GKS domięśniowe i długa terapia doustnymi GKS nie jest rekomendowana w leczeniu alergicznego nieżytu nosa ze względu na bezpieczeństwo (ocena D, poziom 3);</li> <li>• antagoniści receptora H1 – leki stosowane miejscowo rekomendowane są w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek – ich efekt terapeutyczny jest lepszy i szybszy niż w przypadku doustnych leków przeciwhistaminowych (ocena A, poziom 1+);</li> <li>• podanie doustnego ipratropium może być brane pod uwagę w przypadku wycieku z nosa związanego z alergicznym nieżytem nosa (ocena A, poziom 1+);</li> <li>• miejscowe zastosowanie kromonów powinno być brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek, niemniej są one umiarkowanie skuteczne (ocena A, poziom 1+);</li> <li>• montelukast może stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa i astmy u pacjentów powyżej 6 roku życia, nie dłużej niż 4 tygodnie (ocena A, poziom 1+);</li> <li>• donosowe środki obkurczające błonę śluzową nosa mogą być stosowane krótkotrwale u</li> </ul>

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

**Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących pokrzywki i alergicznego nieżytu nosa**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 wytycznych postępowania:

- 5 dotyczących pokrzywki (europejskie z 2009 r., 2 brytyjskie z 2007 r., polskie z 2007 r. i jedno organizacji międzynarodowej z 2012 r.);
- 6 dotyczących alergicznego nieżytu nosa (3 amerykańskie z 2008 i 2012 r., brytyjskie z 2008 r., singapurskie z 2010 r. i jedno organizacji międzynarodowej z 2010 r.).

**Wytyczne postępowania w pokrzywce:**

- Wytyczne World Allergy Organization z 2012 r. zalecają leki antyhistaminowe II generacji (w tym w dawkach wyższych niż zalecane), I generacji, antagonistów receptora H<sub>2</sub>, antagonistów receptora leukotrienowego, kortykosteroidów, leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych, a w indywidualnych przypadkach leków biologicznych i dożyłnej terapii immunoglobulinami;
- Wytyczne europejskie EAACI/GA2LEN/EDF/WAO z 2009 r. zalecają stosowanie leków antyhistaminowych II generacji oraz innych opcji terapeutycznych (kortykosteroidów, cyklosporyny, fototerapii, terapii biologicznych, leków leukotrientowych, terapii biologicznych i in.);
- Wytyczne brytyjskie BAD z 2007 r. rekomendują stosowanie leków przeciwhistaminowych II generacji (w indywidualnych przypadkach leków I generacji), antagonistów receptora H<sub>2</sub>, leków antyleukotrienowych, kortykosteroidów, terapii immunomodulujących oraz innych terapii;
- Wytyczne brytyjskie SOCC i BSACI z 2007 r. rekomendują u dorosłych w I linii leczenia stosowanie leków antyhistaminowych (głównie II generacji), a w II linii leczenia – LTRA, cyklosporyny, takrolimusu, kwasu trójbromooctowego, blokerów receptorów H<sub>2</sub>, a w indywidualnych przypadkach – kortykosteroidów;

u dzieci rekomendowane jest stosowanie leków antyhistaminowych II generacji (na noc można stosować I generację), antagonistów receptora H<sub>2</sub> i LTRA, w indywidualnych przypadkach i po niepowodzeniu wcześniejszych terapii – kortykosteroidów i terapii immunologicznych;

- Wytyczne polskie PTD z 2007 r. rekomendują stosowanie leków przeciwhistaminowych głównie II generacji, plazmaferezę, cyklosporynę A lub immunoglobuliny dożyłne, glikokortykosteroidy i fototerapię.

Wszystkie te wytyczne wskazują na użycie w I linii leczenia pokrzywki leków antyhistaminowych II generacji, w niektórych przypadkach także I generacji (np. u dzieci). Zastosowanie innych metod terapeutycznych jest rekomendowane w II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii lekami antyhistaminowymi.

**Wytyczne postępowania w nieżycie:**

- Wytyczne amerykańskie ARGZ z 2002 r. rekomendują użycie w pierwszej kolejności donosowych kortykosteroidów i doustnych leków antyhistaminowych, w przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się podanie leki przeciwobrzękowe/leki obkurczające naczynia, terapię skojarzoną: leki antyhistaminowe + leki przeciwobrzękowe/leki obkurczające naczynia, antagonistów receptora leukotrienowego (LTRA), kromolin donosowo, leki antycholinergiczne, donosowe leki antyhistaminowe, donosowy roztwór solanki w sprayu oraz immunoterapię, terapię biologiczną i chirurgiczną;
- Wytyczne amerykańskie AAAAI i ACAAI z 2008 r. rekomendują stosowanie w monoterapii doustnej leków antyhistaminowych i kortykosteroidów, leków obkurczających naczynia i LTRA; w monoterapii

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

---

donosowej dodatkowo bromku ipratropium i kromolinu; wskazują także na stosowanie terapii skojarzonych. Wybór tych metod jest uzależniony od indywidualnych czynników;

- Wytyczne amerykańskie JTFPP rekomendują w I linii leczenia użycie leków antyhistaminowych II generacji, zaś następnie stosowanie leków obkurczające błonę śluzową nosa, kortykosteroidów donosowo i doustnie, kromoglikanu, donosowych leków antycholinergicznym, LTRA, terapii biologicznych, soli fizjologicznej i immunoterapii alergenowej;
- Wytyczne organizacji międzynarodowej ARIA z 2010 r. zalecają użycie leków antyhistaminowych II generacji (donosowo u dorosłych, a doustnie u dzieci), a następnie doustnych leków antyleukotrienowych w sezonowych alergicznym nieżycie nosa (ale nie w przewlekłym), donosowych glikokortykosteroidów (GKS w tej formie podania są silniej rekomendowane niż doustne leki antyhistaminowe), donosowe kromony, donosowe podanie bromku ipratropium, leczenie lekami obkurczającymi błonę śluzową nosa z równoczesnym stosowaniem innych leków u dorosłych oraz podskórną i donosową immunoterapię.
- Wytyczne brytyjskie SOCC i BSACI z 2008 r. rekomendują różne rodzaje terapii u dorosłych w zależności od stopnia ciężkości objawów:
  - Terapia I liniowa objawów lekkich do średnich oraz jako leczenie wspomagające terapię donosowymi steroidami w średnim do ciężkiego stałym nieżycie nosa obejmuje podanie donosowych i doustnych leków antyhistaminowych;
  - Terapia I liniowa dla stałych objawów średniego stopnia do ciężkich oraz w przypadku niepowodzenia monoterapii lekami antyhistaminowymi obejmuje podanie donosowych kortykosteroidów;
  - Terapia sezonowego alergicznego nieżyty nosa ze współistniejącą astmą, stałego nieżyty nosa ze współistniejącą astmą i ewentualnie w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy obejmuje podanie GKS dożylnych o działaniu systemowym oraz LTRA;
  - Terapia nieżyty nosa u dzieci i dorosłych z lekkimi objawami występującymi sezonowo lub po krótkiej ekspozycji, zapalenie spojówek obejmuje podanie kromonów;
  - Terapia pacjentów z sezonowym katarzem siennym IgE-zależnym nieodpowiadających na standardową terapię obejmuje immunoterapie alergenową.

Wytyczne te u dzieci rekomendują w leczeniu I liniowym podanie doustnych leków antyhistaminowych i donosowych steroidów, zaś w terapii II liniowej – krótkoterminowe podanie donosowo kortykosteroidów, bromku ipratropium, zabiegu chirurgicznego, irygacji solanką i LTRA w przypadku współistniejącej astmy.

- Wytyczne singapurskie SMH z 2008 r. są takie jak wytyczne ARIA.

Wszystkie te wytyczne wskazują na użycie w I linii leczenia leków antyhistaminowych głównie II generacji oraz glikokortykosteroidów, a w przypadku niepowodzenia tego leczenia oraz w zależności od indywidualnych uwarunkowań – innych terapii.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

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

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (postaci płynne)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Cetirizinum	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.a 100 ml	5909990851119	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne	10.08	13,32	9,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,8



we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

				postacie farmaceutyczne.						
Cetirizinum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	10 ml w but. z kropłomierzem	5909991103811	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	6.84	9,89	9,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,37
Cetirizinum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	20 ml w but. z kropłomierzem	5909991103835	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	12.14	17,23	17,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,17
Cetirizinum	Amertil, roztwór doustny, 1 mg/ml	200 ml (but.)	5909990215393	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	16.2	21,53	18,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,5
Cetirizinum	CetAlergin, syrop, 1 mg/ml	75 ml	5909990857012	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	7.99	10,57	6,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,68
Cetirizinum	CetAlergin, syrop, 1 mg/ml	150 ml	5909990857029	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	14.9	19,43	13,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,65
Cetirizinum	CetAlergin, krople, 10 mg/ml	10 ml	5909990857111	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	8.21	11,34	9,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,82

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

Cetirizinum	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	10 ml	5909990184712	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	7.5	10,59	9,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,07
Cetirizinum	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	5909990184736	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	13.46	18,62	18,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,59
Cetirizinum	Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	75 ml	5909990781515	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	9.16	11,81	6,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,92
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	200 ml	5909990904099	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	18.14	23,59	18,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,56
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5, roztwór do stosowania doustnego, 0,5 mg/ml	200 ml (but.)	5909990619627	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	24.19	29,99	18,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	16,96
Loratadinum	Claritine, syrop, 1 mg/ml	120 ml	5909990355419	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	12.96	16,81	11,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,99
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	5909990739318	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie	9.72	13,37	11,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	30%	5,55

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

				farmaceutyczne.				wydania decyzji		
Loratadinum	Loratan, syrop, 5 mg/5ml	125 ml (but.)	59099908390 18	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.	8.93	12,65	11,64	We wszystkich zarejestrowany ch wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,5

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

Jako komparatory dla preparatu Hitaxa (desloratadyna) we wskazanej populacji we wniosku refundacyjnym wskazano w analizie wnioskodawcy 3 komparatory: loratadynę, cetyryzynę oraz lewocetyryzynę. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 <b>loratadyna</b>	<i>Argumenty za:</i> Wysoka efektywność w kontroli objawów reakcji alergicznej, wygoda stosowania oraz zadowalający profil bezpieczeństwa  Wytyczne ARIA oraz EAACI/GA <sup>2</sup> LEN/EDF/WAO zalecają stosowanie preparatów opartych o tą substancję czynną w/w. wskazaniach	Brak
Komparator 2 <b>cetyryzyna</b>	<i>Argumenty za:</i> Wysoka efektywność w kontroli objawów reakcji alergicznej, wygoda stosowania oraz zadowalający profil bezpieczeństwa  Wytyczne ARIA oraz EAACI/GA <sup>2</sup> LEN/EDF/WAO zalecają stosowanie preparatów opartych o tą substancję czynną w/w. wskazaniach	brak
Komparator 3 <b>lewocetyryzyna</b>	<i>Argumenty za:</i> Wysoka efektywność w kontroli objawów reakcji alergicznej, wygoda stosowania oraz zadowalający profil bezpieczeństwa  Wytyczne ARIA oraz EAACI/GA <sup>2</sup> LEN/EDF/WAO zalecają stosowanie preparatów opartych o tą substancję czynną w/w. wskazaniach	brak

Wszystkie wybrane komparatory są obecnie refundowane ze środków publicznych w Polsce (wszystkie produkty lecznicze zawierające substancje: loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, w postaci płynnej, znajdują się we wspólnej grupie limitowej 207.2 „Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynnej postaci farmaceutyczne” i są refundowane „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”, poziom odpłatności pacjenta: 30%), są zalecane w obowiązujących wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych), są szeroko wykorzystywane na polskim rynku farmaceutycznym w analizowanych wskazaniach, jak również cechują je podobne właściwości farmakologiczne i analogiczne jak technologia wnioskowana wskazania do stosowania

#### Opublikowane przeglądy systematyczne

Z powodu 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

*we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

---

analizowanych wskazaniach, Podmiot Odpowiedzialny przeprowadził 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).

### 3.2. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

#### 3.2.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

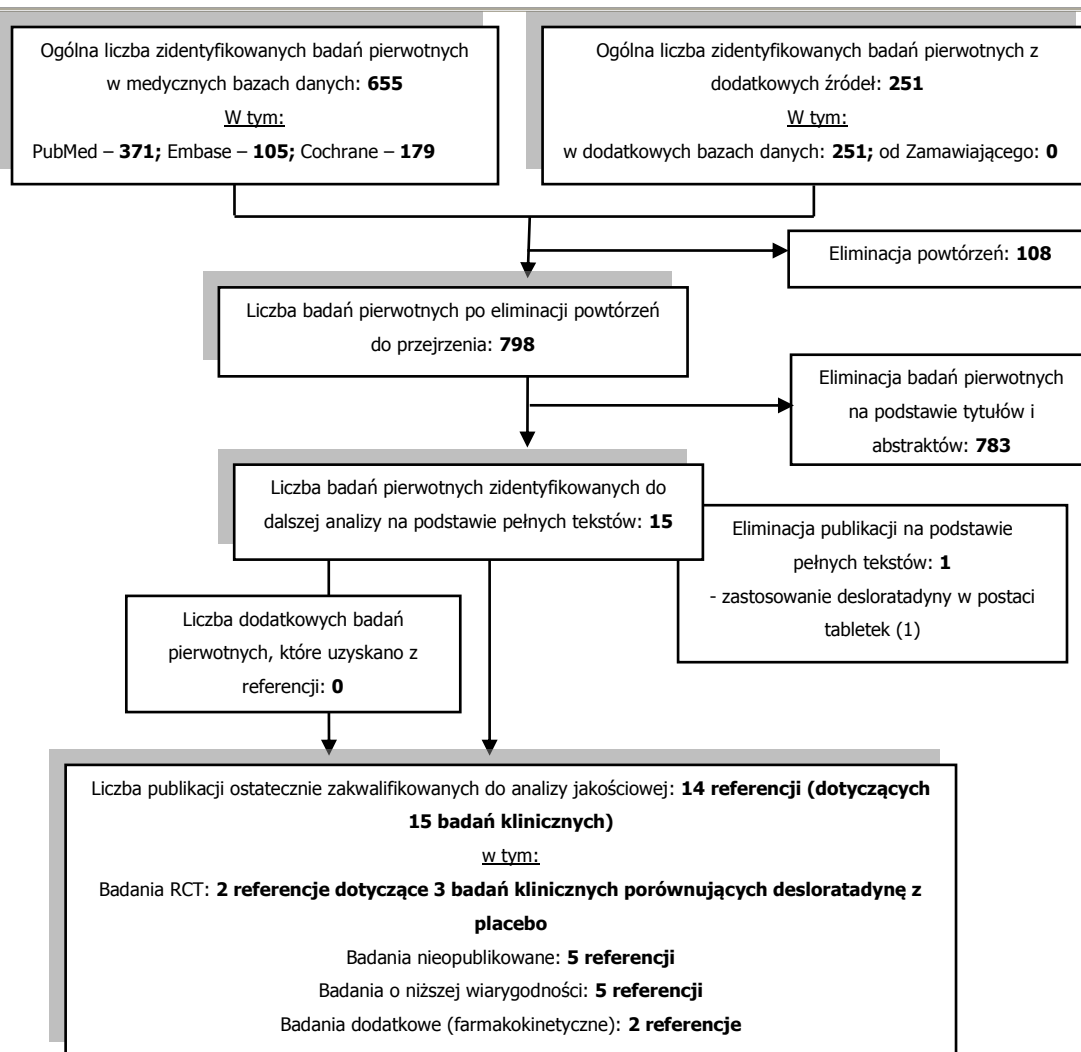
##### 3.2.1.1. *Strategia wyszukiwania*

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

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

Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach PubMed, Cochrane,Embase w dniach 14.04.2013 – 15.04.2013 (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2013).

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*



Schemat 1 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)

Analitycy AOTM przeprowadzili dodatkową ocenę zgodności przeprowadzonych wyszukiwań, nie odnaleziono dodatkowych badań, które byłyby istotnymi w opinii analityków AOTM (data odcięcia: 18.10.2013 r.).

### 3.2.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
----------	--------------------	----------------------	--------------------

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

<b>Populacja</b>	chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką	•powiązanie uczestnika badania z personelem zajmującym się badaniem	adekwatne do przedmiotu wniosku
<b>Interwencja</b>	stosowanie produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny)	•nadwrażliwość na desloratadynę.	adekwatne do przedmiotu wniosku
<b>Komparatory</b>	loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna (refundowane technologie opcjonalne) podawane w formie płynnej (roztworu doustnego/ syropu),		adekwatne do przedmiotu wniosku
<b>Punkty końcowe</b>	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.	•nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe lub alergii wielolekowa 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 antycholinergicznyc w czasie ostatnich 2 dni lub donosowych leków obkurczających śluzówkę nosa w czasie ostatnich 2 dni.	adekwatne do przedmiotu wniosku
<b>Typ badań</b>	randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanejterapii		adekwatne do przedmiotu wniosku
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,</li> <li>• wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,</li> <li>• badania, w których populację stanowili pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub z pokrzywką,</li> <li>• 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,</li> <li>• 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•alergia na więcej niż dwie różne klasy leków w wywiadzie,</li> <li>•nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe w wywiadzie, w tym na badany preparat,</li> <li>•infekcje górnych dróg oddechowych lub zapalenie zatok wymagające stosowania antybiotyków w czasie ostatnich 14 dni,</li> <li>•wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 7 dni,</li> <li>• brak stosowania się do zaleceń związanych z terapią w wywiadzie, a także brak możliwości nadzoru rodzica/opiekuna nad odpowiednim stosowaniem badanego preparatu przez dziecko</li> </ul>	adekwatne do przedmiotu wniosku



we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

	<p>(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,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, badania bez grupy kontrolnej, obserwacyjne),</li> <li>• ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie schorzeń sercowo-naczyniowych, neurologicznych, psychiatrycznych, autoimmunologicznych, zaburzeń funkcjonowania układu krwiotwórczego, nerek lub wątroby</li> </ul>	
--	---	--	--

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

Z powodu nieodnalezienia badań bezpośrednio porównujących oceniana technologie w stosunku do komparatorów Podmiot przedstawił badania kliniczne umożliwiające 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 (Bloom 2004), 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 miesięcy życia do 2 lat ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych (Prenner 2006).

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 (Yang 2001),
- 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) (Pearlman 1997) lub w wieku od 2 do 6 lat (cetyryzyna w postaci roztworu doustnego) (Allegra 1993) z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

---

- 2 identycznie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne przedstawione w publikacji (Hampel 2010), 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.

W trakcie prac analitycznych analitycy AOTM zdecydowali o nie włączaniu do analizy weryfikacyjnej badań o niższej wiarygodności z racji na małą przydatność w ocenie weryfikacyjnej.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bloom 2004</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Schering-Plough Research Institute</p> <p>2 jednoośrodkowe badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p>	<p>- <b>liczba ośrodków:</b></p> <p>jednoośrodkowe (Ośrodek kliniczny w USA)</p> <p>- <b>schemat badania:</b></p> <p>Desloratadyna vs. placebo</p> <p>- <b>randomizacja:</b></p> <p>tak; brak opisu metody</p> <p>- <b>zaślepienie:</b></p> <p>Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p>- <b>okres obserwacji</b></p> <p>14 dni</p> <p>- <b>typ hipotezy:</b></p> <p>non-inferiority</p> <p>- <b>osoby utracone z okresu badania i obserwacji:</b></p> <p>wszyscy pacjenci ukończyli badanie</p>	<p>Grupa badana: desloratadyna 1,25 mg/dobę (n=55).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo (n=56).</p> <p>pacjenci w wieku 6-11 lat</p> <p>Grupa badana: desloratadyna 2,5 mg/dobę (n=60).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo (n=60).</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, potwierdzone za pomocą testu radioimmunologicznego lub testu skórniego,</li> <li>rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej,</li> <li>dobry ogólny stan zdrowia, potwierdzony badaniami fizykalnymi i laboratoryjnymi,</li> <li>brak istotnych klinicznie schorzeń mogących zaburzać wyniki badania.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 alergia na więcej niż dwie różne klasy leków w wywiadzie,</li> <li>nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe w wywiadzie, w tym na badany preparat,</li> <li>infekcje górnych dróg oddechowych lub zapalenie zatok wymagające stosowania antybiotyków w czasie ostatnich 14 dni,</li> <li>wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 7 dni,</li> <li>brak stosowania się do zaleceń związanych z terapią w wywiadzie, a także brak możliwości nadzoru rodzica/opiekuna nad odpowiednim stosowaniem badanego preparatu przez dziecko.</li> </ul> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>pacjenci w wieku 2-5 lat, N=111</p> <p>pacjenci w wieku 6-11 lat, N=120</p>	<p>profil bezpieczeństwa</p>
<p>Prenner 2006</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Schering-Plough</p> <p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby,</p>	<p>- <b>liczba ośrodków:</b></p> <p>: 29 ośrodków klinicznych w USA, Ameryce Łacińskiej oraz Południowej Afryce</p> <p>- <b>schemat badania:</b></p> <p>Desloratadyna vs.</p>	<p>Desloratadyna vs. placebo</p> <p>Grupa badana: desloratadyna (n=131).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo (n=124).</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesiąca życia do 2 roku życia ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie do stosowania leków przeciwhistaminowych,</li> <li>wcześniejszy epizod</li> </ul>	<p>profil bezpieczeństwa</p>

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

<p>przeprowadzone w grupach równoległych.</p>	<p>placebo</p> <p><b>- randomizacja:</b> Tak; brak opisu metody</p> <p><b>- zaślepienie:</b></p> <p>Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 14 dni</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> non-inferiority</p> <p><b>-osoby utracone z okresu badania i obserwacji:</b> 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.</p>		<p>przyjmowania leków przeciwhistaminowych,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•wystąpienie co najmniej jednego z objawów: świąd nosa, kichanie, wyciek wydzieliny z nosa, łzawienie lub zaczerwienienie oczu, świąd skóry,</li> <li>•dobry ogólny stan zdrowia potwierdzony badaniem fizykalnym, badaniem EKG oraz wywiadem medycznym,</li> <li>•brak innych, istotnych klinicznie chorób mogących wpływać na przebieg badania,</li> <li>•zgoda rodzica/prawnego opiekuna dziecka na udział w badaniu</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe w wywiadzie, w tym na badany preparat,</li> <li>• infekcje górnych dróg oddechowych lub zapalenie zatok w czasie ostatnich 14 dni przed włączeniem do badania wymagające stosowania antybiotyków,</li> <li>• wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 7 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>• stosowanie desloratadyny w czasie ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>• powiązanie uczestnika badania z personelem zajmującym się badaniem,</li> <li>• rozpoznanie schorzeń sercowo-naczyniowych, neurologicznych, psychiatrycznych, autoimmunologicznych, zaburzeń funkcjonowania układu krwiotwórczego, nerek lub wątroby. Schemat podania:</li> </ul>	
---	---	--	--	--

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

<p>Yang 2001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough</p> <p>Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p>	<p>- <b>liczba ośrodków:</b> Ośrodek kliniczny w Tajwanie</p> <p>- <b>schemat badania:</b> loratadyna vs. placebo</p> <p>- <b>randomizacja:</b> tak; brak opisu metody</p> <p>- <b>zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p>- <b>okres obserwacji:</b> 3 tygodnie</p> <p>- <b>typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p>- <b>osoby utracone z okresu badania i obserwacji:</b> spośród 60 pacjentów włączonych do badania 46 (76,7%) ukończyło cały okres leczenia.</p>	<p><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).i miesięcy</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa potwierdzone w punktowym teście skórnym lub teście immunochemicznym (roztocza kurzu domowego),</li> <li>• występowanie co najmniej 3 z 5 objawów: kichanie, wyciek z nosa, niedrożność nosa, świąd nosa oraz objawy oczne (łącznie nasilenie objawów &gt;7) w momencie włączenia do badania,</li> <li>• zgoda rodzica/prawnego opiekuna dziecka na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• współistniejące choroby mogące wpływać na przebieg badania lub wymagające specyficznego leczenia (ciężka astma, ciężkie, atopowe zapalenie skóry, niewydolność serca, nerek lub wątroby)</li> <li>• nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe lub alergia wielolekowa w wywiadzie,</li> <li>• 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 antycholinergicznyc w czasie ostatnich 2 dni lub donosowych leków obkurczających śluzówkę nosa w czasie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany nasilenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
---	--	--	--	--

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

			ostatnich 2 dni.	
<p>Pearlman 1997</p> <p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc</p>	<p>- <b>liczba ośrodków:</b> 12 ośrodków klinicznych w USA</p> <p>- <b>schemat badania:</b> cetyryzyna vs. placebo</p> <p>- <b>randomizacja:</b> tak, brak opisu metody</p> <p>- <b>zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p>- <b>okres obserwacji:</b> 4 tygodnie.</p> <p>- <b>typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p>- <b>osoby utracone z okresu badania i obserwacji:</b> 2 (2,9%) pacjentów z grupy kontrolnej (placebo) oraz 2 (2,8%) pacjentów z grupy badanej otrzymującej cetyryzynę w dawce 10 mg/dobę zostało wycofanych z dalszego udziału w badaniu.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 5 mg/dobę (n=69) lub 10 mg/dobę (n=72). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=68).</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek od 6 do 11 roku życia,</li> <li>• 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,</li> </ul> <p>wyjściowe nasilenie sześciu głównych objawów <math>\geq 6</math> (w zakresie od 0 do 18 punktów), w tym co najmniej 2 objawy o umiarkowanym stopniu nasilenia (<math>\geq 2</math> punkty), z których jednym musiała być niedrożność nosa lub kichanie.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• współistniejące schorzenia mogące zaburzać ocenę wyników badania, takie jak: infekcje górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie zatok, polipy nosa,</li> <li>• ciężkie zaostrzenie objawów astmy w sezonie pylenia,</li> <li>• zaburzenia funkcji układu krwiotwórczego, wątroby lub nerek,</li> <li>• nadwrażliwość na cetyryzynę lub hydroksyzynę w wywiadzie, równoczesna immunoterapia (wzrastającymi dawkami lub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany nasilenia objawów nosowych i ocznych,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

			podtrzymująca immunoterapia rozpoczęta w czasie krótszym niż ostatnie 6 miesięcy. <b>Liczebność grup:</b> N=209	
Allegra <b>1993</b> <b>(abstrakt)</b> Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.  <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- <b>liczba ośrodków:</b> Wieloośrodkowe (brak danych o ośrodkach)  - <b>schemat badania:</b> cetyryzyna vs. placebo  - <b>randomizacja:</b> tak; brak opisu metody  - <b>zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa  - <b>okres obserwacji</b> 2 tygodnie  - <b>typu hipotezy:</b> Superiority  - <b>osoby utracone z okresu badania i obserwacji:</b> brak danych w abstrakcie.	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 5 mg/dobę. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo.	<b>Kryteria włączenia:</b> brak danych w abstrakcie. <b>Kryteria wykluczenia:</b> brak danych w abstrakcie. <b>Liczebność grup:</b> N=107	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany nasilenia określonych objawów nosowych</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
Hampel <b>2010</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis U.S., LLC, and UCB, Inc.  2 wieloośrodkowe badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych	- <b>liczba ośrodków:</b> Ośrodki kliniczne w USA (brak danych ilościowych) - <b>schemat badania:</b> Lewocetyryzyna vs. placebo  - <b>randomizacja:</b> tak; brak opisu metody  - <b>zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa  - <b>okres obserwacji</b> 14 dni  - <b>typu hipotezy:</b> non-inferiority  - <b>osoby utracone</b>	pacjenci w wieku 6-11 miesięcy <u>Grupa badana:</u> lewocetyryzyna 1,25 mg/dobę (n=45). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=24). pacjenci w wieku 1-5 lat <u>Grupa badana:</u> lewocetyryzyna 1,25 mg/2xdobę (n=114). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=59).	<b>Kryteria włączenia:</b> rozpoznanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. <b>Kryteria wykluczenia:</b> nie zdefiniowano. <b>Liczebność grup:</b> pacjenci w wieku 6-11 miesięcy, N=69 pacjenci w wieku 1-5 lat, N=173	<ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa,</li> <li>• skuteczność kliniczna.</li> </ul>

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

	<p><b>z okresu badania i obserwacji:</b> łącznie 4 (2,3%) pacjentów nie ukończyło leczenia (tylko z grupy pacjentów w młodszym wieku).</p>			
--	--	--	--	--

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

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali. Odnalezione badania RCT w większości przeprowadzone były w schemacie grup równoległych, z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Większość cechowała się dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Jadad (3 lub 4 pkt na 5 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji był brak podania opisu randomizacji lub brak podania opisu zaślepienia. Wyniki oceny w skali Jadad dla poszczególnych badań: Bloom 2004 (3/5 punktów), Prenner 2006 (4/5 punktów), Yang 2001 (3/5 punktów), Pearlman 1997 (4/5 punktów), Allegra 1993 (brak danych), Hampel 2010 (3/5 punktów).

Alokacja pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo (randomizacja). W żadnym badaniu nie wskazano opisu randomizacji. W większości badań zastosowano podwójne zaślepienie, nie wskazano natomiast na opis zaślepienia. W zależności od badania testowano różne hipotezy wyjściowe: Bloom 2004 (non-inferiority), Prenner 2006 (non-inferiority), Yang 2001 (superiority), Pearlman 1997 (superiority), Allegra 1993 (superiority), Hampel 2010 (non-inferiority). W 5 RCT podano liczbę i prawidłowo opisano utratę pacjentów z badania, w jednym przypadku (Allegra **1993**) nie zamieszczono danych.

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

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 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 bezwzględnej – NNT (ang.



we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

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.

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

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

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/MD/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). 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.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

#### 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 Bloom **2004** oraz Prenner **2006**, w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny podawanej pacjentom pediatrycznym w postaci syropu o stężeniu 0,5

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

---

mg/ml, natomiast przedmiotem niniejszego opracowania jest desloratadyna w postaci roztworu doustnego. Niemniej jednak, jak zaznaczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> 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. 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.

#### 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 Bloom **2004**, **Hampel 2010**, 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 **Bloom 2004** oraz w wieku od 1. do 5. roku życia z badania **Hampel 2010**, 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, 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 Bloom 2004, Prenner 2006 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 Bloom 2004 dotyczyły pacjentów w wieku od 2. do 11. lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, a do badania klinicznego Prenner 2006 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-analzy 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 Yang 2001.

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 Pearlman 1997, Allegra 1993. Jednocześnie, wyniki badania Allegra 1993 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 Hampel 2010 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 angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

### 3.2.2. Wyniki analizy skuteczności

#### **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 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 (Bloom 2004 i Prenner 2006), w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo, a także jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa loratadyny (syrop) względem placebo (Yang 2001). Na podstawie informacji z ChPL Hitaxa<sup>®</sup>, Podmiot Odpowiedzialny przyjął założenie iż 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.

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

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

---

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 Bloom 2004 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 Prenner 2006 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 Yang 2001 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 w zakresie m.in. rozpoznania klinicznego, a także wieku pacjentów pediatrycznych włączonych do ww. badań klinicznych w opinii Podmiotu Odpowiedzialnego niemożliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) z loratadyną (syrop) za pomocą wspólnego komparatora (placebo). W związku z powyższym zdecydowano, o przeprowadzeniu porównania, rozumianego jako zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii oraz uwzględnionego komparatora – refundowanej technologii opcjonalnej.

**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 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 Bloom 2004 oraz Prenner 2006, a także 2 randomizowane badania kliniczne, w którym porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny (roztwór doustny/syrop) względem placebo (Pearlman 1997, Allgra 1993). W przypadku badań dotyczących desloratadyny należy mieć na uwadze, że podawano ją w formie syropu a nie roztworu doustnego. Podmiot Odpowiedzialny przyjął założenie, iż 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.

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

We wszystkich 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 Bloom 2004 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 Prenner 2006 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,

- 1.do randomizowanego badania klinicznego Pearlman 1997 włączono pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, natomiast do badania Allegra 1993 – w wieku od 2 do 5 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa; dodatkowo wyniki badania Allegra 1993 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 w/w. badań klinicznych. Podmiot Odpowiedzialny zdecydował, że w ramach analizy klinicznej zostanie przedstawione zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii oraz uwzględnionego komparatora – refundowanej technologii opcjonalnej.

#### **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

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

---

publikacjach, w których oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu z placebo Bloom 2004 oraz Prenner 2006, a także 2 randomizowane badania kliniczne przedstawione w 1 publikacji Hampel 2010, w których porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa lewocetyryzyny (roztwór doustny) względem placebo w populacji pacjentów pediatrycznych. Podmiot Odpowiedzialny przyjął założenie, iż 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.

W badaniach klinicznych przedstawionych w publikacjach Bloom 2004 oraz Hampel 2010 uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Do dwóch badań klinicznych przedstawionych w publikacji Bloom 2004 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 Hampel 2010 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 Prenner 2006, ponieważ uwzględniało ono populację dzieci ze wskazaniem do stosowania leków przeciwhistaminowych, ale bez określonego rozpoznania chorobowego (brak określenia populacji).

Po analizie heterogeniczności metod przeprowadzenia badań klinicznych opisanych w publikacjach Bloom 2004 oraz Hampel 2010 oraz charakterystyki pacjentów poddanych leczeniu w ramach w/w. badań zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) oraz 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 Bloom 2004 oraz Hampel 2010.

### **Wyniki 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 Yang 2001 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 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. W czasie trwania badania nie raportowano żadnego przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego.

#### **Cetyryzyna w postaci syropu/ roztworu doustnego**

W randomizowanym badaniu klinicznym Pearlman 1997 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

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

---

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 dawkę cetyryzyny wynoszącą 5 mg (2,5 mg/2x dobę) jest wskazana do stosowania u dzieci młodszych tj. w wieku od 2 do 6 lat. Wszystkie obserwowane działania niepożądane były łagodnie lub umiarkowanie nasilone.

### **Lewocetyryzyna w postaci roztworu doustnego**

Wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych przedstawionych w publikacji Hampel 2010 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. 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.

### **3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Zgodnie z danymi pochodzącymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego do działań niepożądanych obserwowanych u dzieci leczonych produktem Hitaxa należą:

- biegunka (3,7%),
- gorączka (2,3%),
- bezsenność (2,3%).

W dodatkowym badaniu przeprowadzonym u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, przyjmujących dawkę pojedynczą 2,5 mg desloratadyny w postaci roztworu doustnego, nie zgłaszano działań niepożądanych.



### 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 Podmiot przeprowadził porównania pośrednie pomiędzy desloratadyną (syrop) i lewocetyryzyną (roztwór doustny) przez placebo (Bloom 2004 vs. Hampel 2010). Możliwe było to 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 w/w. punktów końcowych w obu badaniach przedstawiono dla populacji ITT (brak intention to treat). Dobowe dawki desloratadyny oraz lewocetyryzyny zastosowane u pacjentów w wieku od 1. lub 2. do 5. roku życia w badaniach Bloom 2004 oraz Hampel 2010 były zgodne z dawkami zarejestrowanymi i skazanymi do stosowania u dzieci w tym przedziale W publikacjach Bloom 2004 oraz Hampel 2010 nie przedstawiono informacji o zastosowanym systemie klasyfikacji raportowanych działań niepożądanych. Niemniej jednak w publikacji Bloom 2004 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 Hampel 2010 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 Bloom 2004 tj. jako łagodny, umiarkowany lub silny.

**Tabela 14 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 Bloom 2004 vs. Hampel 2010**

Parametr	Desloratadyna 1,25 mg/dobę # (N=55)	Wspólny komparator		Lewocetyryzyna## 1,25/2x dobę (N=114)
		Placebo (N=56)	Placebo (N=59)	
<b>Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)</b>	7 (12,7%)	6 (10,7%)	21 (35,6%)	40 (35,1%)
	RR=1,20 (95% CI: 0,40; 3,65); p>0,05			
<b>Gorączka, n (%)</b>	3 (5,5%)	3 (5,4%)	1 (1,7%)	5 (4,4%)
	RR=0,39 (95% CI: 0,03; 5,48); p>0,05			
<b>Infekcje wirusowe, n (%)</b>	1 (1,8%)	1 (1,8%)	2 (3,4%) <sup>^</sup>	1 (0,9%) <sup>^</sup>
	RR=3,93 (95% CI: 0,10; 149,03); p>0,05			
<b>Zapalenie ucha środkowego, n (%)</b>	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			
<b>Wysypka, n (%)</b>	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			

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.: jakichkolwiek działań niepożądanych, gorączki, infekcji wirusowych, zapalenia ucha środkowego lub wysypki w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 14 dni (p>0,05).

**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)**

W publikacji Bloom 2004 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). Wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa stosowania desloratadyny (syrop) przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w publikacji referencyjnej Bloom 2004 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 15 Liczba i odsetek pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane Bloom 2004**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana Desloratadyna# (N=55)	Grupa kontrolna placebo (N=56)	RR/Peto OR*	Istotność statystyczna różnicy między grupami (p)*	NNT/NNH [95% CI]
Jakiegokolwiek działania	7 (12,7%)	6 (10,7%)	RR=1,19 (95% CI: 0,44; 3,19)	>0,05	-

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

niepożądane, n (%)					
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	-

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.: jakichkolwiek 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 jakichkolwiek 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 16 Liczba i odsetek pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane Bloom 2004**

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	-

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

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

wszystkich analizowanych powyżej działań niepożądanych (tj.: jakichkolwiek 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 tabelka 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.

**Tabela 17 Średnie zmiany parametrów EKG w czasie leczenia względem wartości wyjściowych u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat Bloom 2004**

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 18 Średnie zmiany parametrów EKG w czasie leczenia względem wartości wyjściowych u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (Bloom 2004)**

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.

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

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.

Kolejnym badaniem analizującym bezpieczeństwo desloratadyny było badanie Prenner 2006. Oceniano w nim 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<sup>®</sup>. 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.

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 19 Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane (Prenner 2006)**

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna# (N=131)	Grupa kontrolna placebo (N=124)	RR/Peto OR*	Istotność statystyczna różnicy 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	-

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

<b>Jadłowstręt, n (%)</b>	4 (3,1%)	2 (1,6%)	RR=1,89 (95% CI: 0,41; 8,74)	>0,05	-
<b>Wzrost apetytu, n (%)</b>	3 (2,3%)	3 (2,4%)	RR=0,95 (95% CI: 0,22; 4,04)	>0,05	-
<b>Gorączka, n (%)</b>	4 (3,1%)	1 (0,8%)	RR=3,79 (95% CI: 0,58; 25,02)	>0,05	-
<b>Senność, n (%)</b>	7 (5,3%)	9 (7,3%)	RR=0,74 (95% CI: 0,29; 1,85)	>0,05	-
<b>Biegunka, n (%)</b>	8 (6,1%)	3 (2,4%)	RR=2,52 (95% CI: 0,74; 8,64)	>0,05	-
<b>Bezsennaść, n (%)</b>	3 (2,3%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,11 (95% CI: 0,73; 69,06)	>0,05	-
<b>Rozdrażnienie, n (%)</b>	9 (6,9%)	7 (5,6%)	RR=1,22 (95% CI: 0,48; 3,07)	>0,05	-
<b>Zapalenie oskrzeli, n (%)</b>	1 (0,8%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,00 (95% CI: 0,14; 353,53)	>0,05	-
<b>Kaszel, n (%)</b>	2 (1,5%)	2 (1,6%)	RR=0,95 (95% CI: 0,17; 5,30)	>0,05	-
<b>Krwawienie z nosa, n (%)</b>	1 (0,8%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,00 (95% CI: 0,14; 353,53)	>0,05	-

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 (łagodnie nasilone, wirusowe zapalenie oskrzeli wraz z dusznością, kaszlem, rzęzeniem w klatce piersiowej oraz gorączką, trwające 5 dni). Zostało określone 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).

### 3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów zawierających

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

---

desloratadynę. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA),
- Australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (TGA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji i urzędów odnaleziono komunikaty FDA oraz EMA.

#### **FDA:**

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.

#### **EMA:**

Informacja została zamieszczona na stronie EMA, odnosi się do streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa dla produktu leczniczego z tą samą substancją czynną tj. Aerius<sup>®</sup> (desloratadyna)

Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych u osób dorosłych i młodzieży w trakcie stosowania preparatu Aerius<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (desloratadyna) nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość na desloratadynę, loratadynę lub którykolwiek składnik leku.

### **3.3. Podsumowanie oceny analizy klinicznej**

Jako komparatory dla preparatu Hitaxa (desloratadyna) we wskazanej populacji we wniosku refundacyjnym wskazano w analizie wnioskodawcy 3 komparatory: loratadynę, cetyryzynę oraz lewocetyryzynę. Populację stanowili chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką. Punkty końcowe stanowiły 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.

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych czy analiz zbiorczych), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline, Embase<sup>®</sup>, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) oraz innych. Z powodu 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, Podmiot Odpowiedzialny przeprowadził porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz refundowanych technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic.

Odnalezione badania RCT cechowała się dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Jadad: Bloom 2004 (3/5 punktów), Prenner 2006 (4/5 punktów), Yang 2001 (3/5 punktów), Pearlman 1997 (4/5 punktów), Allegra 1993 (brak danych), Hampel 2010 (3/5 punktów).

Wyniki badania klinicznego Yang 2001 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 z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa indukowanym przez alergeny roztoczy kurzu domowego. Nasilenie objawów nosowych i ocznych uległo istotnie statystycznie większej redukcji w wyniku stosowania loratadyny (syrop) w porównaniu do placebo już w pierwszym tygodniu leczenia.

W badaniu Pearlman 1997 wykazano, że cetyryzyna 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.

Wyniki 2 badań przedstawionych w publikacji Hampel 2010 wskazują, że lewocetyryzyna 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.

W randomizowanych badaniach klinicznych Bloom 2004 i Prenner 2006, przeprowadzonych w populacji pacjentów pediatrycznych potwierdzono dobrą tolerancję oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w postaci syropu, 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.

Profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) był zbliżony u dzieci we wszystkich wyodrębnionych przedziałach wiekowych.

Ze względu na różnice dotyczące rozpoznania klinicznego oraz wieku pacjentów przeprowadzenie meta-analizy wyników raportowanych w badaniach klinicznych Bloom 2004 i Prenner 2006 w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) w bezpośrednim porównaniu do placebo było w opinii Podmiotu Odpowiedzialnego niemożliwe.

Dodatkowe źródła odnośnie bezpieczeństwa stosowania preparatu (EMA, FDA) potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa Hitaxy w postaci roztworu doustnego.



#### 4. Ocena analizy ekonomicznej

##### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była [redacted] ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa® współfinansowanego ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu:

- okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa,
- przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa,
- pokrzywka,

w warunkach polskich.

##### Technika analityczna

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Hitaxa® we wskazaniu okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, przedstawiono jako:



##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką.



W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono następujące opcjonalne technologie refundowane:

- loratadyna (syrop, zawiesina doustna),
- cetyryzyna (syrop, krople doustne, roztwór doustny),
- lewocetyryzyna (roztwór doustny).



---

**Komentarz analityka:** należy zaznaczyć, iż nie przeprowadzono analizy biorównoważności.

### Perspektywa

[Redacted]

### Horyzont czasowy

[Redacted]

Podmiot na podstawie badania kwestionariuszowego ocenił, że terapia pacjenta trwa średnio:

2 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

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

0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

[Redacted text block]

- [Redacted text]

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt współpłacenia za leki stosowane w analizowanych wskazaniach.

Cenę punktu rozliczeniowego za uwzględnione świadczenia medyczne została ustalona na podstawie Informatora o umowach zawartych na rok 2013 przez Oddziały Wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami.

Poniżej przedstawiono koszt 1 punktu rozliczeniowego w zależności od jednostki rozliczeniowej według NFZ.

**Tabela 21 Koszt punktu za świadczenia medyczne**

Jednostka rozliczeniowa	Koszt punktu/świadczenia z perspektywy płatnika publicznego
Punkt w lecznictwie szpitalnym	[Redacted]
Punkt w lecznictwie ambulatoryjnym (zakres: alergologia)	[Redacted]

Wycenę punktową świadczeń wykazywanych przez podmioty świadczące usługi medyczne w przypadku rozpatrywanych stanów klinicznych zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22 Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w analizie ekonomicznej Podmiotu**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba pkt rozliczeniowych	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego
W11 5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	[Redacted]
W12 5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	[Redacted]

#### Koszty leków

[Redacted text block]

Na podstawie sugerowanej przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto, określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu.

**Tabela 23 Uwzględnione w opracowaniu ceny Hitaxa®**

Kategoria		Hitaxa® 0,5 mg/ml 150 ml	Źródło danych
Cena producenta netto		[redacted]	[redacted]
Cena producenta brutto		[redacted]	[redacted]
Cena hurtowa brutto	2013 r.	[redacted]	[redacted]
	2014 r.	[redacted]	
Marża detaliczna	2013 r.	[redacted]	[redacted]
	2014 r.	[redacted]	
Cena detaliczna	2013 r.	[redacted]	[redacted]
	2014 r.	[redacted]	
Wysokość limitu finansowania	2013 r.	[redacted]	[redacted]
	2014 r.	[redacted]	
Koszt opakowania dla płatnika publicznego	2013 r.	[redacted]	[redacted]
	2014 r.	[redacted]	
Koszt opakowania dla pacjenta	2013 r.	[redacted]	[redacted]
	2014 r.	[redacted]	

Średni ważony koszt 1 mg desloratadyny przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24 Średni ważony koszt 1 mg desloratadyny**

Perspektywa	Rok 2013	Rok 2014
Płatnik publiczny	[redacted]	[redacted]
Pacjent	[redacted]	[redacted]
Płatnik	[redacted]	[redacted]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

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

loratadyny, cetyryzyny, lewocetyryzyny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. loratadyny, cetyryzyny, lewocetyryzyny.

Substancja		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa pacjenta	Perspektywa płatnika
Loratadyna	2013 r.			
	2014 r.			
Cetyryzyna	2013 r.			
	2014 r.			
Lewocetyryzyna	2013 r.			
	2014 r.			

#### Koszt podania leków


Tabela 26.

Substancja	Okresowe zapalenie błony śluzowej nosa	Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa	Pokrzywka
Odsetek wizyt W11			
Odsetek wizyt W12			
Ważony koszt wizyty			
Liczba wizyt w miesiącu			
Miesięczny koszt podania			


[Redacted]

**Koszt diagnostyki**

[Redacted]

**Komentarz analityka:**

[Redacted]

**Model**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

[Redacted]

**Dane dotyczące skuteczności**

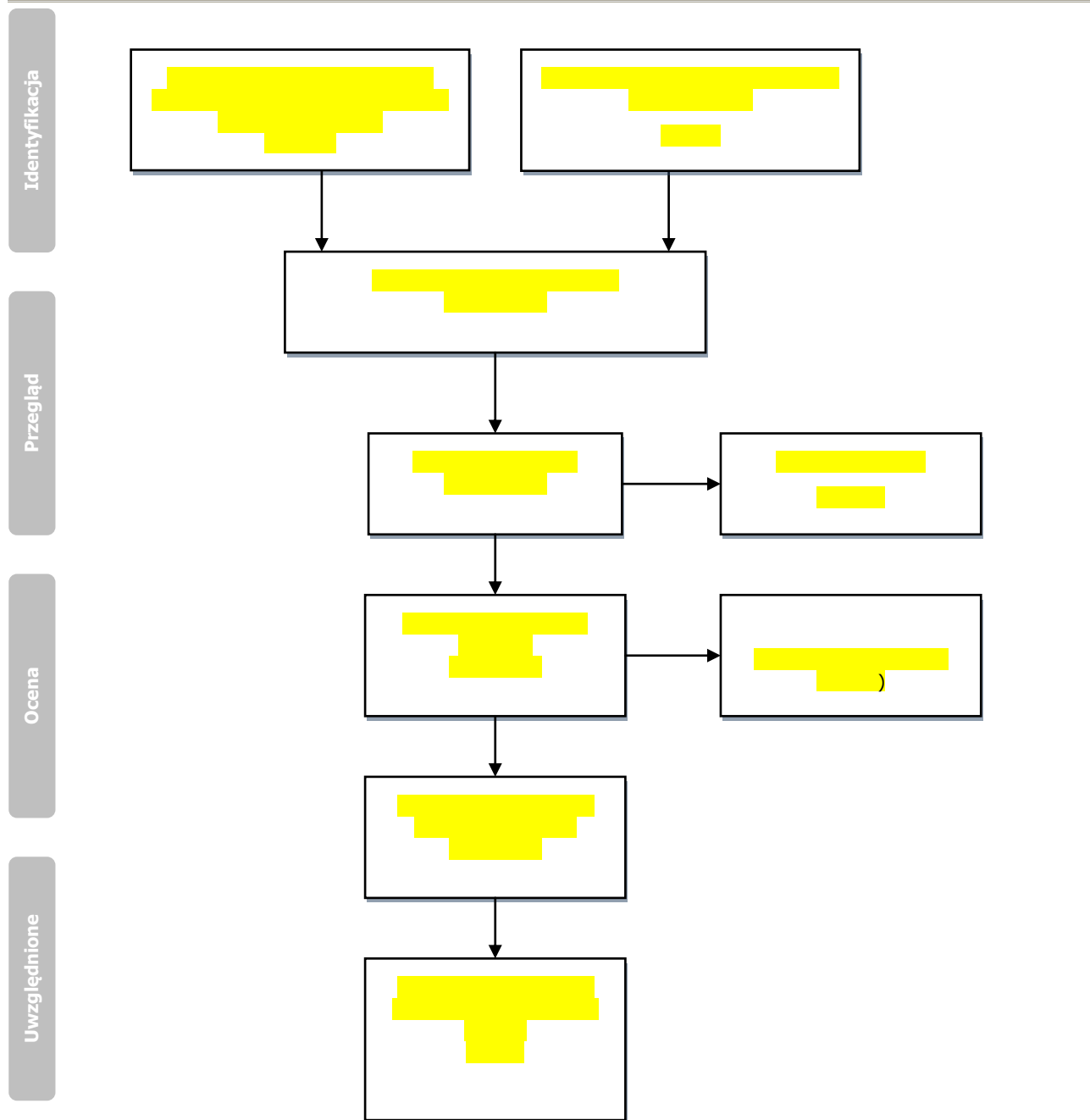
[Redacted]

**Komentarz analityka:** należy zaznaczyć, iż nie przeprowadzono analizy biorównoważności.

**Użyteczności stanu zdrowia**

[Redacted]





Rysunek 1 Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: [redacted] (PRISMA)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**Komentarz analityka:** w analizie wzięto pod uwagę populację [redacted]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

[Redacted]

### Walidacja modelu

[Redacted]

### Analiza wrażliwości

W analizie podstawowej przedstawionej przez Podmiot zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, [Redacted]

[Redacted]

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 27 Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości**

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 5%; kosztów 5%:	[Redacted]
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 0%:	
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 5%:	
Marża hurtowa w horyzoncie analizy - 5%	[Redacted]
Osobna grupa limitowa	[Redacted]
Koszt 1 mg refundowanych substancji czynnych	[Redacted]
	[Redacted]
Użyteczność	[Redacted]
Dawkowanie	[Redacted]
	[Redacted]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis

### Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block containing limitations according to the applicant]

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

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

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

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

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

Nie stwierdzono błędów w kluczowych założeniach modelu dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i kosztów w kontekście ich zasadności, aktualności, wiarygodności i zasadności wyboru. Nie stwierdza się uchybień w zakresie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę.

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 29 Parametry modelowania

Nr	Parametr	Średnia wartość	Dolna granica*	Górna granica**	Opis z referencjami
----	----------	-----------------	----------------	-----------------	---------------------

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

1	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]			[redacted]
2	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
3	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
4	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
5	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
9	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
10	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
11	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
12	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

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

Zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania produktu leczniczego Hitaxa<sup>®</sup> oraz opcjonalnych schematów stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, w horyzoncie równym średniemu czasowi trwania terapii oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

## Analiza kosztów- konsekwencji

Tabela 30 Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji dla wskazania okresowe zapalenie błony śluzowej nosa

	Punkt końcowy	Hitaxa®	Loratadyna	Cetyryzyna	Lewocetyryzyna
■	■	■	■	■	■
	■		■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■		■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■		■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■		■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■			■
	■	■			■
■	■	■			■
	■	■			■



we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

Punkt końcowy	Hitaxa <sup>®</sup>	Loratadyna	Cetyryzyna	Lewocetyryzyna

\* mianownik równy 0 – brak możliwości określenia ICER, ICUR.



we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

**Tabela 31 Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji dla wskazania przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa**

		Hitaxa <sup>®</sup>	Loratadyna	Cetyryzyna	Lewocetyryzyna
■	■	■	■	■	■
	■		■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■		■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■		■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■		■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■			

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

		Hitaxa <sup>®</sup>	Loratadyna	Cetyryzyna	Lewocetyryzyna

\* mianownik równy 0 – brak możliwości określenia ICER, ICUR.

[Redacted content]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

**Tabela 32 Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji dla wskazania pokrzywka**

Punkt końcowy	Hitaxa <sup>®</sup>	Loratadyna	Cetyryzyna	Lewocetyryzyna
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* mianownik równy 0 – brak możliwości określenia ICER, ICUR.



we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33 Progowe ceny zbytu netto określone dla analizy podstawowej

Kryterium progowe:		§5 ust 4 Rozporządzenia			§5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia
		vs. loratadyna	vs. cetyryzyna	vs. lewocetyryzyna	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

[Redacted content]

#### Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 34 Dodatkowe koszty wynikające z zastosowania desloratadyny współfinansowanej w ramach nowej, osobnej grupy limitowej

Wskazanie	loratadyna	cetyryzyna	lewocetyryzyna
okresowe zapalenie błony śluzowej nosa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
pokrzywka	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

Tabela 35 Dodatkowe koszty wynikające z zastosowania desloratadyny w [Redacted]

Wskazanie	loratadyna	cetyryzyna	lewocetyryzyna
okresowe zapalenie błony śluzowej nosa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
pokrzywka	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 36 Dodatkowe koszty wynikające z zastosowania desloratadyny w [Redacted]

Wskazanie	loratadyna	cetyryzyna	lewocetyryzyna
okresowe zapalenie błony śluzowej nosa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
pokrzywka	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa® we wskazaniu okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka w warunkach polskich.

[Redacted text block]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

[Redacted text block]

Poza tym należałoby rozważyć przeprowadzenie badań związanych z biorównoważnością pomiędzy postaciami płynnymi, a tabletkami, [Redacted text]



## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

#### Cel analizy według wnioskodawcy

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

#### Populacja i wielkość sprzedaży

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

#### Perspektywa

#### Horyzont czasowy

#### Kluczowe założenia

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku współfinansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji współfinansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („scenariusz nowy”).

[Redacted text block]

Opcjonalne technologie (loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna) współfinansowane są ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w grupie limitowej 207.2. Preparaty desloratadyny nie są współfinansowane ze środków publicznych.

W tabeli poniżej umieszczono porównanie form finansowania porównywanych interwencji pomiędzy scenariuszami.

**Tabela 37** Finansowanie uwzględnionych substancji czynnych oraz produktu Hitaxa®

Substancja/ preparat	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Hitaxa®	[Redacted]	[Redacted]
Loratadyna	[Redacted]	[Redacted]
Cetyryzyna	[Redacted]	[Redacted]
Lewocetyryzyna	[Redacted]	[Redacted]
Inne preparaty desloratadyny	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

**Komentarz analityka:****Koszty**

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

[Redacted text]

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano [Redacted text]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[Redacted text]

**Ograniczenia wg analityków AOTM**

[Redacted text]

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

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

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek			
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	<b>Wskazanie</b>	<b>Rok</b>	<b>I. pacjentów</b>
	<b>Okresowe zapalenie błony śluzowej nosa</b>	2014 r.	
		2015 r.	
		2016 r.	
	<b>Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa</b>	2014 r.	
		2015 r.	
		2016 r.	
	<b>Pokrzywka</b>	2014 r.	
		2015 r.	
		2016 r.	
	<b>Ogółem</b>	<b>2014 r.</b>	
	<b>Ogółem</b>	<b>2015 r.</b>	
	<b>Ogółem</b>	<b>2016 r.</b>	

#### Koszt rozpatrywanego preparatu

W poniżej przedstawiono koszt preparatu Hitaxa. Poziom odpłatności miały zostać ustalony w formie ryczałtu. Lek miałby znajdować się w grupie limitowej 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.

Tabela 40 Koszt preparatu Hitaxa

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

<i>Proponowana cena zbytu netto</i>	<i>Maksymalna cena zbytu netto uzyskana na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla wnioskowanej wielkości opakowania i dawki</i>	<i>Minimalna cena zbytu netto uzyskana na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla wnioskowanej wielkości opakowania i dawki</i>

W ramach analizy podstawowej Podmiot przedstawił 3 scenariusze. W niniejszej jednak analizie AOTM uznali, że wariant najbardziej prawdopodobny będzie najbardziej odpowiadał realiom w sytuacji wpisania preparatu Hitaxa do wykazu leków refundowanych w danych wskazaniach.

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

**Tabela 41 Wyniki analizy podstawowej- scenariusz najbardziej prawdopodobny**

Kategoria	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa pacjenta		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

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



*we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

---

--	--	--	--	--	--	--	--

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

[Redacted text block]

**Analiza wrażliwości**

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano następujące warianty analizy:

[Redacted text block]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

---

[Redacted text block containing multiple lines of yellowed-out content]

Tabela 42 Wyniki analizy wrażliwości

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz wielkości populacji	Różnica - płatnik publiczny			Różnica - pacjent			Różnica Hitaxa <sup>®</sup> - płatnik publiczny		
		2014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*


we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*



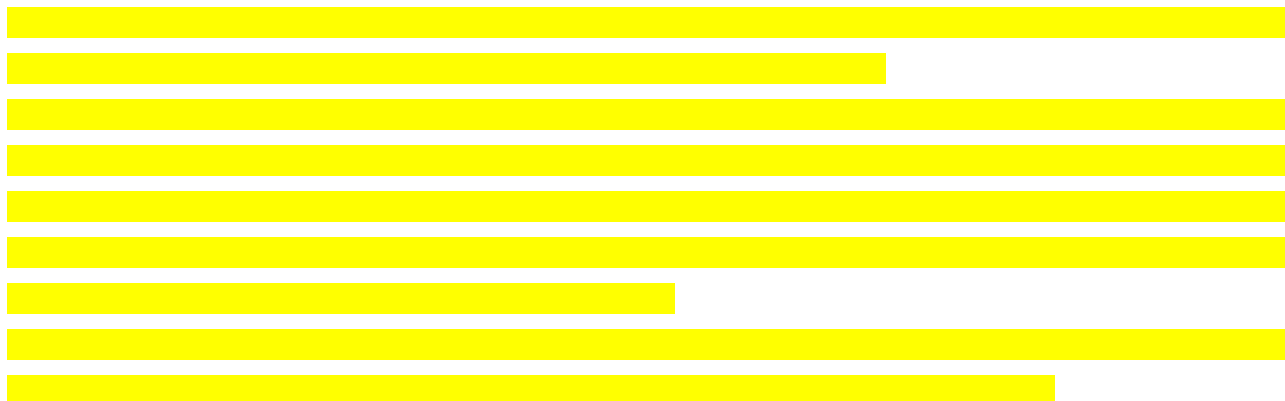
### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

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

W ramach analizy przedstawiono założenia scenariusza istniejącego oraz nowego ([redacted])



**6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Podmiot nie przedstawił instrumentu dzielenia ryzyka.

**7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

[Redacted content]

**Tabela 43 Wyniki przeprowadzonych obliczeń w ramach propozycji 1**

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

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**Tabela 44 Podstawowe założenia i wyniki propozycji 2**

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

[redacted]

Łączną wartość uwolnionych środków przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 45 Wyniki analizy racjonalizacyjnej**



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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

## 8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania preparatu Hitaxa (desloratadyna) w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, pokrzywki, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim, angielskim, francuskim oraz niemieckim.

### 8.1. Rekomendacje kliniczne

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

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

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

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

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

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

**Komparator:** nie ograniczono,

**Punkty końcowe:** nie ograniczono,

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

Dnia 28.10.2013

rokuprzeprowadzonowyszukiwanierekomendacjiklinicznychnastronachinternetowychnastępującychorganizacji: The Royal Australian College of General Practitioners, Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN), Instytut for RationelFarmakoterapiForside (IRF), Insitute for Clinical Systems Improvement (ICSI) orazItalian National Institute of Health (ISS).

Przeszukanotakzestronyinternetowenastępującychinstytucyjzajmującychsięochronązdrowia: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Belgian Health Care Knowledge Centre(KCE), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ) orazNew Zealand Guidelines Group (NZGG).

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

**Tabela 46 Rekomendacje kliniczne**

Organizacja	Rok	Kraj/Region	Przedmiot rekomendacji	Zalecenia
British Association of Dermatologists	2007	Wielka Brytania	Ocena i leczenie pokrzywki u dzieci i dorosłych	<p><u>Leki przeciwhistaminowe (z uwzględnieniem 7 zarejestrowanych aktualnie w Wielkiej Brytanii leków przeciwhistaminowych II generacji, antagonistów receptora H1: cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i mizolastyna podawane 1 raz dziennie oraz akrywastyna podawana 3 razy dziennie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- należy zaoferować pacjentom co najmniej 2 rodzaje leków przeciwhistaminowych II generacji ponieważ tolerancja i odpowiedź na leczenie różnią się w zależności od indywidualnych cech pacjenta (siła rekomendacji A)</li> <li>- zwiększanie dawki leków przeciwhistaminowych powyżej dawki zalecanej przez producenta, stało się powszechną praktyką w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie i stwierdza się korzystny bilans korzyści i ryzyka (siła rekomendacji C, poziom dowodów III)</li> <li>- zastosowanie leków przeciwhistaminowych I generacji straciło na znaczeniu w związku z przekonaniem o ich wpływie na koncentrację. Mimo to, w indywidualnych przypadkach, mogą być skuteczne i dobrze tolerowane.</li> <li>- pozarejestrowane zastosowanie antagonistów receptora H2, w niektórych przypadkach skutkuje poprawą kontroli pokrzywki w porównaniu z sytuacją, gdy stosuje się antagonistów receptora H1 w monoterapii (siła rekomendacji C, poziom dowodów II).</li> </ul> <p><u>Leki antyleukotrienowe</u></p>

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

				<p>- mogą być podawane jako dodatek do leczenia antagonistami receptora H1 w pacjentów słabo reagujących na leczenie, ich skuteczności w monoterapii jest potwierdzona niewielką ilością badań. Zazwyczaj podaje się montelukast.</p> <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <p>- doustne podanie klikokortykosteroidów może skrócić czas trwania ostrej pokrzywki (prednizolon 50 mg dziennie przez 3 dni – dorośli).</p> <p>- 3-4 tygodniowy kurs doustnych kortykosteroidów w leczeniu pokrzywkowego zapalenia żył i późnej pokrzywki (jakość badań III)</p> <p>- długotrwała terapia doustnymi kortykosteroidami nie jest rekomendowana w leczeniu przewlekłej pokrzywki, z wyjątkiem szczególnych przypadków (siła rekomendacji A)</p> <p><u>Terapie immunomodulujące</u></p> <p>- cyklosporyna jest najlepiej przebadanym lekiem immunosupresyjnym w leczeniu przewlekłej pokrzywki</p> <p>- inne leki: takrolimus, mykofenolanmofetylu</p> <p>- plazmafereza oraz dożylna immunoglobulina również mogą być skuteczne w ciężkiej, przewlekłej immunologicznej pokrzywce (jakość dowodów II-ii).</p> <p>- niepotwierdzone doniesienia z raportów informują o skutecznej terapii metotreksatem i cyklofosfamidem.</p> <p>Stwierdzono ustąpienie pokrzywki po leczeniu astmy omalizumabem oraz łuszczycy etanerceptem.</p> <p><u>Inne</u></p> <p>- kromoglikan sodowy – nieskuteczny</p> <p>- niedypina w pokrzywce idiopatycznej</p> <p>- tyroksyna w pokrzywce idiopatycznej – sporadycznie skuteczna</p> <p>- sulfasalazyna lub dapson – możliwa skuteczność w przypadkach zależnych od kortykosteroidów, niepotwierdzone doniesienia w leczeniu opóźnionej pokrzywki (doniesienia o skuteczności sulfasalazyny w leczeniu pokrzywki idiopatycznej)</p> <p>- warfaryna w leczeniu pokrzywki idiopatycznej</p> <p>- wyniki badań wskazują na korzyści wynikające z dodania do terapii cetyryzynąstanazolu</p> <p>- hydroksychlorokina – poprawia jakość życia</p> <p>- fototerapia i relaksacja – wyniki niespójne</p> <p>- bardzo silne sterydy stosowane miejscowo</p> <p>- sterydy anaboliczne (w miarę możliwości tylko u dorosłych)</p>
<p>EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology)/GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network)/EDF (European Dermatology Forum)/WAO (World Allergy Organization)</p>	<p>2009</p>	<p>Europa</p>	<p>Leczenie pokrzywki</p>	<p><u>Leczenie objawowe, leki przeciwhistaminowe</u></p> <p>-nie rekomenduje się stosowania leków przeciwhistaminowych I generacji w rutynowej praktyce, z ograniczeniem do szczególnych przypadków</p> <p>- leki przeciwhistaminowe II generacji astemizol i terfenadyna nie są rekomendowane w leczeniu pokrzywki</p> <p>- ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo terapii, leki przeciwhistaminowe II generacji są rekomendowane w leczeniu pokrzywki (cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, akrywastyna, ebastyna, mizolastyna.</p> <p>- zidentyfikowano badania, w których dowodzi się że u większości pacjentów z przewlekłą pokrzywką zastosowanie dawek większych niż zarejestrowane przynosi dodatkowe korzyści z leczenia, niemniej wymagane są dodatkowe badania.</p> <p><u>Inne opcje leczenia</u></p> <p>- korykosteroidy mogą być skuteczne w leczeniu ostrej pokrzywki, zaostrzeniu przewlekłej pokrzywki</p> <p>- cyklosporyna – jej skuteczność w skojarzeniu z antagonistami receptora H1 została wykazana w 2 badaniach, niemniej nie może być rekomendowana</p>

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

				<p>jako leczenie standardowe, zarezerwowana jest dla pacjentów opornych na leczenie lekami przeciwhistaminowymi z ostrą postacią choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fototerapia rekomendowana jest jako leczenie wspomagające terapii antyhistaminowej</li> <li>- wykazano aktywności omalizumabu w leczeniu niektórych rodzajów pokrzywki</li> <li>- dapson, sulfasalazyna, metotreksat, interferon, plazmafereza, dożylna immunoglobulina – dowody skuteczności pochodzą z niekontrolowanych badań klinicznych i opisów przypadków.</li> <li>- leki leukotrienowe</li> </ul>
--	--	--	--	--

## 8.2. Rekomendacje refundacyjne

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

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

Odnaleziono 3 rekomendacje HAS:

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

## 8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

**Tabela 47 Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące preparatu Hitaxa (desloratadyna) w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, pokrzywki**

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
endacj e klinicz	Wielka Brytania	British Association of Dermatologists, 2007	+			

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

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

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 48 Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA. Dotyczy: Hitaxa, roztwór doustny 0,5 mg/ml

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

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

[REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

10. *Opinie ekspertów*

**Opinie ekspertów klinicznych****Tabela 49** Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Hitaxa (desloratadyna) w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, pokrzywki

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Jarzab,</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• duża częstość występowania alergicznego nieżytu nosa( ANN) wg badań ECAP ANN jest szacowana na 22,54% w populacji polskiej, a na świecie 10-20% [ARIA 2010].</li> <li>• wytyczne postępowania w ANN gdzie doustne niesedatywne H1- blokery zyskują rangę " zalecenia silnego" z dużą wagą ograniczenia objawów niepożądanych ( ważna cecha desloratadyny )</li> <li>• bardzo ważne miejsce H1-blokerów w leczeniu pokrzywek przewlekłych i ostrych , poparte stanowiskiem międzynarodowego panelu ekspertów [EACII , GALEN EDF , WHO] i zaleceniem ekspertów polskich wg których są lekami z wyboru.</li> </ul>		<p>Oceniany lek powinien być finansowany ze środków publicznych w zakresie takim jak inne leki antyhistaminowe drugiej generacji. Bardzo korzystną cechą jest rozpuszczalna postać tabletki akceptowana przez dzieci.</p>

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2013 r. znak MZ-PLR-460-14222-16/JA/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hitaxa (Desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458, we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*.

Deklarowany poziom odpłatności: XXXXXXXXXX

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

### Problem zdrowotny

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (również nazywane alergicznym nieżytem nosa, ANN) jest to zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom przeciwciała immunoglobuliny E (IgE). Głównymi objawami ANN są: wyciek wodnistej wydzieliny, blokada, świąd oraz kichanie.

Pokrzywka jest niejednorodną jednostką chorobową, w której charakterystycznym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy. Powstaje on w wyniku obrzęku w obrębie skóry właściwej, może mieć zabarwienie czerwone, różowe lub porcelanowo białe oraz charakteryzuje się szybkim powstawaniem i ustępowaniem w ciągu 24 godzin.

### Alternatywne technologie medyczne

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

### Skuteczność kliniczna

Jako komparatory dla preparatu Hitaxa (desloratadyna) we wskazanej populacji we wniosku refundacyjnym wskazano w analizie wnioskodawcy 3 komparatory: loratadynę, cetyryzynę oraz lewocetyryzynę. Populację stanowili chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką. W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych czy analiz zbiorczych), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline, Embase<sup>®</sup>, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) oraz innych. Z powodu 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, Podmiot Odpowiedzialny przeprowadził porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz refundowanych technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic.

Odnalezione badania RCT cechowała się dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Jadad.



we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

Wyniki badania klinicznego Yang 2001 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 z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa indukowanym przez alergeny roztoczy kurzu domowego. Nasilenie objawów nosowych i ocznych uległo istotnie statystycznie większej redukcji w wyniku stosowania loratadyny (syrop) w porównaniu do placebo już w pierwszym tygodniu leczenia.

W badaniu Pearlman 1997 wykazano, że cetyryzyna 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.

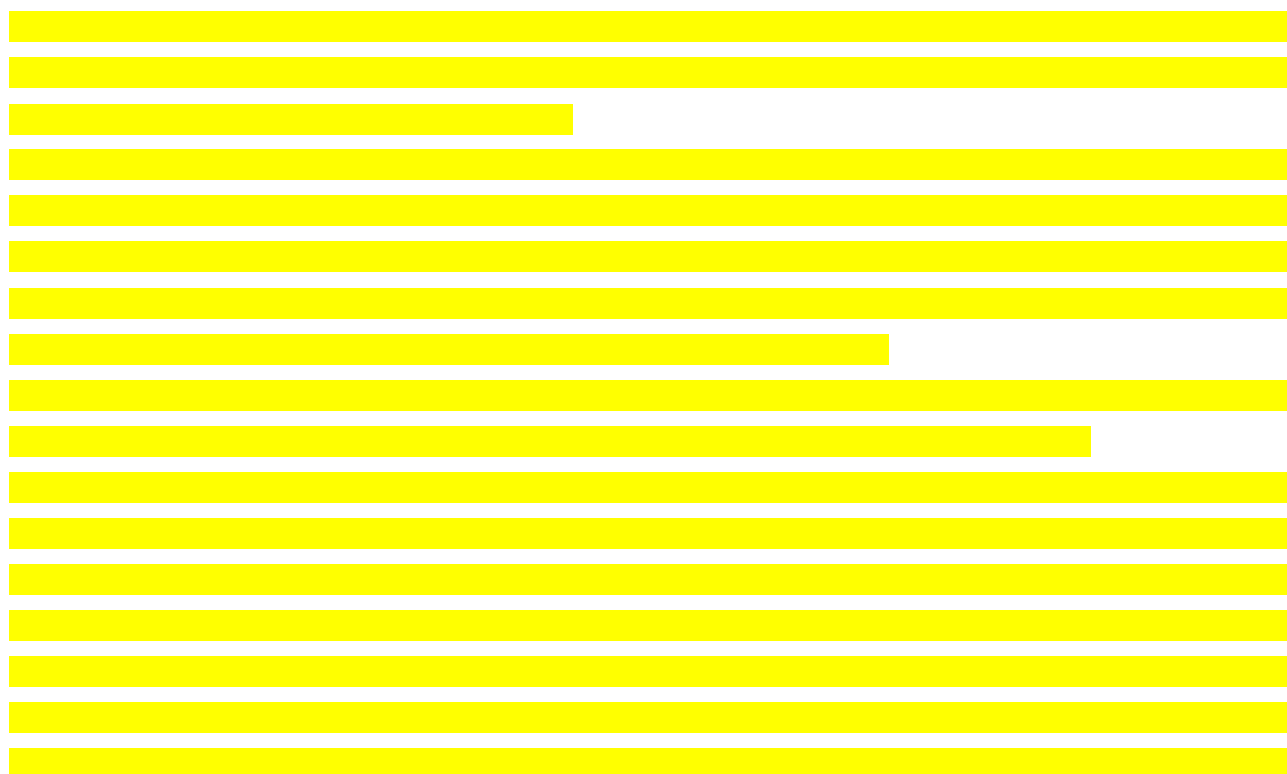
### **Bezpieczeństwo stosowania**

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.

Profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) był zbliżony u dzieci we wszystkich wyodrębnionych przedziałach wiekowych. Dodatkowe źródła odnośnie bezpieczeństwa stosowania preparatu (EMA, FDA) potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa Hitaxy w postaci roztworu doustnego.

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

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa® we wskazaniu okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka w warunkach polskich.



we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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

## 12. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych ....	11
Tabela 2 Klasyfikacja ANN w zależności od czasu i nasilenia objawów na podstawie ARIA 2001 .....	13
Tabela 3 Dostępne w Polsce przykłady leków przeciwhistaminowych stosowanych w leczeniu ANN i alergicznego zapalenia spojówek .....	17
Tabela 4 Dostępne w Polsce leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa stosowane w ANN .....	18
Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych .....	23
Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego .....	23
Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	24
Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka .....	25
Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych .....	48
Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (postaci płynne) .....	48
Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru .....	52
Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	55
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	59
Tabela 14 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 Bloom 2004 vs. Hampel 2010 .....	73
Tabela 15 Liczba i odsetek pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane Bloom 2004 .....	74
Tabela 16 Liczba i odsetek pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane Bloom 2004 .....	75
Tabela 17 Średnie zmiany parametrów EKG w czasie leczenia względem wartości wyjściowych u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat Bloom 2004 .....	76
Tabela 18 Średnie zmiany parametrów EKG w czasie leczenia względem wartości wyjściowych u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (Bloom 2004) .....	76
Tabela 19 Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane (Prenner 2006) .....	77
<span style="background-color: yellow;">[REDACTED]</span> .....	81
Tabela 21 Koszt punktu za świadczenia medyczne .....	84
Tabela 22 Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w analizie ekonomicznej Podmiotu .....	84
Tabela 23 Uwzględnione w opracowaniu ceny Hitaxa® .....	85
Tabela 24 Średni ważony koszt 1 mg desloratadyny .....	85
Tabela 25. <span style="background-color: yellow;">[REDACTED]</span> loratadyny, cetyryzyny, lewocetyryzyny. ....	86
Tabela 26. <span style="background-color: yellow;">[REDACTED]</span> .....	86
Tabela 27 Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości .....	90
Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej .....	91
Tabela 29 Parametry modelowania .....	92
Tabela 30 Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji dla wskazania okresowe zapalenie błony śluzowej nosa .....	96
Tabela 31 Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji dla wskazania przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa .....	98

Tabela 32 Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji dla wskazania pokrzywka ....	100
Tabela 33 Progowe ceny zbytu netto określone dla analizy podstawowej .....	101
Tabela 34 Dodatkowe koszty wynikające z zastosowania desloratadyny współfinansowanej w ramach nowej, osobnej grupy limitowej .....	102
Tabela 35 Dodatkowe koszty wynikające z zastosowania desloratadyny w [REDACTED] .....	102
Tabela 36 Dodatkowe koszty wynikające z zastosowania desloratadyny w [REDACTED] .....	103
Tabela 37 Finansowanie uwzględnionych substancji czynnych oraz produktu Hitaxa® .....	106
Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.....	108
Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.....	109
Tabela 40 Koszt preparatu Hitaxa .....	109
Tabela 41 Wyniki analizy podstawowej- scenariusz najbardziej prawdopodobny .....	111
Tabela 42 Wyniki analizy wrażliwości.....	116
Tabela 43 Wyniki przeprowadzonych obliczeń w ramach propozycji 1 .....	119
Tabela 44 Podstawowe założenia i wyniki propozycji 2 .....	120
Tabela 45 Wyniki analizy racjonalizacyjnej .....	120
Tabela 46 Rekomendacje kliniczne.....	122
Tabela 47 Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące preparatu Hitaxa (desloratadyna) w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, pokrzywki.....	124
Tabela 48 Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA. Dotyczy: Hitaxa, roztwór doustny 0,5 mg/ml.....	125
Tabela 49 Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Hitaxa (desloratadyna) w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, pokrzywki.....	127

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

Centrum HTA, 2013	[REDACTED] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich [REDACTED], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Centrum HTA, 2013	[REDACTED] Współfinansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich, [REDACTED], Analiza racjonalizacyjna
Centrum HTA, 2013	[REDACTED] Zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, [REDACTED], Analiza problemu decyzyjnego
Centrum HTA, 2013	[REDACTED], Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, [REDACTED], Przegląd systematyczny badań
Centrum HTA, 2013	[REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich, [REDACTED], Analiza ekonomiczna

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

<p>The American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology (AAAAI) i the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)</p> <p>2008</p>	<p>The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter</p>
<p>EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology)/GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network)/EDF (European Dermatology Forum)/WAO (World Allergy Organization)</p> <p>2009</p>	<p>EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria</p>
<p>Allergic Rhinitis Guideline Team (ARGT)</p> <p>2002</p>	<p>Allergic Rhinitis</p>
<p>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)</p> <p>2010</p>	<p>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision</p>
<p>British Association of Dermatologists (BAD)</p> <p>2007</p>	<p>Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children</p>
<p>Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP)</p> <p>2008</p>	<p>The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter</p>
<p>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)</p>	<p>Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce</p>

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

2007	
Singapore Ministry of Health (SMH)	Management of rhinosinusitis and allergic rhinitis
2010	
Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)	BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema
2007	
Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)	BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis
2008	
World Allergy Organization (WAO)	Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective
2012	
Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, 2008	The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter
British Association of Dermatologists, 2007	Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology
Haute Autorité de Santé, 2012	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 15 février 2012
URPL, 2013	ChPI Hitaxa, roztwór doustny
Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2012	Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa.
Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, et al., 2009	Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study.
Czarnecka-Operacz M., 2011	Aktualne zasady postępowania diagnostycznego w pokrzywce.
Global Allergy and Asthma European	Rozpoznanie i leczenie pokrzywki. Wytyczne European Academy of Allergology and Clinical Immunology

we wskazaniu: *alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka*

Network (GA2LEN) i  
European Dermatology  
Forum, Allergy, 2006

### Korespondencja

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

## 14. Załączniki

Zal.1. [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Zal.2. [REDAKTOWANE] Zastosowanie produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego

Zal.3. [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich, [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna

Zal.4. [REDAKTOWANE] Współfinansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna, roztwór doustny) w łagodzeniu objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w warunkach polskich, [REDAKTOWANE], Analiza racjonalizacyjna

Zal.5. [REDAKTOWANE], Analiza kliniczna produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; roztwór doustny) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, [REDAKTOWANE], Przegląd systematyczny badań

Zal.6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitaxa, roztwór doustny

Zal.7. Wymagania minimalne