



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Rupaller (rupatadyna)

we wskazaniach:

- alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat)
- pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.4.2021

Data ukończenia: 26 marca 2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Farmak International Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Farmak International Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Farmak International Sp. z o.o.

Dane zakreślone **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. z 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Sp. z o.o.).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Wykaz wybranych skrótów

AEC	całkowita liczba eozynofili (ang. absolute eosinophil count)
AE-DR	AEs związane z leczeniem
AEQLQ	kwestionariusz oceny jakości życia Aeries (ang. Aeries Quality of Life Questionnaire)
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ANN	alergiczny nieżyt nosa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
CET	cetyryzyna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIU	przewlekła pokrzywka idiopatyczna (ang. chronic idiopathic urticaria)
CSS	kliniczna ocena nasilenia objawów (ang. clinical symptom score)
CSU	przewlekła pokrzywka spontaniczna (ang. chronic idiopathic urticaria)
CZN	cena zbytu netto
DES	desloratadyna
DSS	dzienna ocena nasilenia objawu (ang. daily symptom score)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IS	wynik istotny statystycznie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LEVO	lewocetyryzyna
LORA	loratadyna
LPH-I/II	leki przeciwhistaminowe I/II generacji
MD	średnia różnica (mean difference)
MNW	liczba bąbli pokrzywkowych (ang. mean numer of wheals)
MPS	nasilenie świądu (ang. mean pruritus score)
MTSS	średnia ocena nasilenia objawów choroby (ang. mean total symptom score)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NS	wynik nieistotny statystycznie
OD	raz na dobę (ang. once daily)
PAR	przewlekły ANN
Pdmax0	odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na 0
Pdmax1	odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na 1
PER	całoroczny ANN
PNIF	nosowy szczytowy przepływ oddechowy (ang. peak nasal inspiratory flow)
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 odpowiedn ka refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RQOL	kwestionariusz oceny jakości życia dla zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek (ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)

RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RUPA	rupatadyna
RWD	ang. real-world data
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event)
SAR	sezonowy ANN
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SESI	ocena skali zajęcia skóry zmianami pokrzywkowymi (ang. scale for extent of skin area involved)
SIE	ocena intensywności rumienia (ang. scale for intensity of erythema)
SIWS	ocena wpływu bąbli pokrzywkowych na sen (ang. scale for interference of wheals with sleep)
T(x)NSS	całkowity wynik oceny nasilenia objawów nosowych ann, gdzie x to liczba uwzględnionych objawów (ang. total nasal symptom score)
T(x)SS	całkowity wynik oceny nasilenia objawów ann, gdzie x to liczba uwzględnionych objawów (ang. total symptom score)
TCSS	całkowita kliniczna ocena objawów przez badacza
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TOSS	całkowity wynik oceny nasilenia objawów ocznych (ang. total ocular symptom score)
TSS	ocena nasilenia objawów choroby (ang. total symptom score)
UAS	ocena aktywności pokrzywki (ang. urticaria activity score)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VAS	skala wzrokowo-analogowa (ang. visual analog scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	10
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	52
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	52

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52
4.3.	Komentarz Agencji	53
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	56
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	56
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	59
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	60
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	66
6.4.	Komentarz Agencji	67
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
11.	Kluczowe informacje i wnioski	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	78
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	80
14.	Źródła.....	81
15.	Załączniki.....	83

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21 stycznia 2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1494.2020.2.MN

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rupaller (rupatadyna), tabletki 10 mg, 100 tabl., GTIN: 05909991429881
 - Wnioskowane wskazanie:
We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:
 - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat),
 - pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat).
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Farmak International Sp. z o.o.
Aleja Jana Pawła II 22
00-133 Warszawa

Wnioskodawca:

Farmak International Sp. z o.o.
Al. Jana Pawła II 22
00-133 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.01.2021, znak PLR.4500.1494.2020.2.MN (data wpływu do AOTMiT 21.01.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rupaller (rupatadyna), tabletki 10 mg, 100 tabl., GTIN: 05909991429881.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.02.2021, znak OT.4230.4.2021.TG.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.03.2021 pismem znak PLR.4500.1494.2020.4.JD z dnia 08.03.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE]. Analiza problemu decyzyjnego, Rupatadyna (Rupaller) w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 roku życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, Wersja 2.0, Kraków – marzec 2021
- [REDAKTOWANE]. Analiza kliniczna, Rupatadyna (Rupaller) w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 roku życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, Wersja 2.0, Kraków – marzec 2021 r.
- [REDAKTOWANE]. Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet, Rupatadyna (Rupaller) w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 r.ż. z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, Wersja 2.0, Kraków – listopad 2020
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Rupaller zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4230.4.2021.TG.6

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Rupaller, tabletki 10 mg, 100 tabl., GTIN: 05909991429881
Kod ATC	R06AX28
Substancja czynna	rupatadyna
Wnioskowane wskazanie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat), - pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat).
Dawkowanie	<u>Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)</u> Zalecana dawka wynosi 10 mg (jedna tabletka) raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku. <u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Należy zachować ostrożność podczas stosowania rupatadyny u osób w podeszłym wieku. <u>Dzieci</u> Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U dzieci w wieku od 2 do 11 lat zaleca się stosowanie rupatadyny w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml. <u>Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby</u> Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, obecnie nie zaleca się stosowania rupatadyny u tych pacjentów.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rupatadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, długo działającym antagonistą histaminy, o selektywnym działaniu antagonistycznym na obwodowe receptory H1. Niektóre metabolity (desloratadyna i jej hydroksylowane metabolity) zachowują działanie przeciwhistaminowe i mogą częściowo przyczynić się do ogólnej skuteczności produktu leczniczego. W badaniach in vitro wykazano, że rupatadyna w dużym stężeniu hamuje degranulację komórek tucznych, indukowaną przez bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne, jak również hamuje uwalnianie cytokin, zwłaszcza TNF α (czynnika obumierania guza), przez ludzkie komórki tuczne i monocyty. Kliniczne znaczenie tych obserwacji wymaga dalszego potwierdzenia.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie Rejestru Produktów Leczniczych, produkt leczniczy Rupaller oprócz wnioskowanego opakowania jest dostępny w tej samej dawce również w opakowaniach: 20 tabl., 05909991429867; 30 tabl., 05909991374365; 50 tabl., 05909991429874 i 100 tabl., 05909991429881.

Źródło: ChPL Rupaller, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=39258> (dostęp: 26.02.2021)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.05.2018 (ostatnie: 30.03.2020), URPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Źródło: ChPL Rupaller

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rupaller nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak propozycji

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) - pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** wnioskowane wskazanie dla leku Rupaller obejmuje leczenie dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub z pokrzywką. Wskazanie to jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku i treścią analiz przedłożonych przez wnioskodawcę.
- **kategoria refundacyjna:** wydawany w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Propozycja zgodna z zapisami art. 6 ustawy o refundacji.
- **grupa limitowa:** istniejąca grupa limitowa 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne. Propozycja zgodna z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 15).
- **poziom odpłatności:** odpłatność 30%. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **RSS:** nie zaproponowano RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa

Definicja i klasyfikacja

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od IgE.

Podział ANN ze względu na czas trwania objawów:

- okresowy – trwający <4 dni w tygodniu lub <4 tyg.,
- przewlekły – trwający >4 dni w tygodniu i >4 tyg.

Podział ANN ze względu na nasilenie objawów:

- łagodny – nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów,

- umiarkowany lub ciężki – spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy.

Podział ANN ze względu na alergeny wywołujące objawy:

- sezonowy – wywołany przez alergeny sezonowe,
- całoroczny – wywołany przez alergeny całoroczne.

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia

W Europie choruje 17-28,5% osób dorosłych, a w Polsce 21%. Częstość występowania ANN się zwiększa. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wiekowych (dzieci, młodzież).

Źródło: Szczeklik 2018

Przebieg naturalny i rokowanie

Obecność swoistych przeciwciał klasy IgE, wykrywana za pomocą testów skórnych lub *in vitro*, zwykle poprzedza pojawienie się ANN. U 60–95% chorych na ANN współistnieje alergiczne zapalenie spojówek. Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym ANN, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok. ANN (zwłaszcza całoroczny) wiąże się z 3-8 krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy, występującej u 15-38% chorych na ANN. Chorzy na sezonowy ANN w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli, a u chorych na astmę występowanie ANN pogarsza jej przebieg.

Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych; właściwie dobrana i stosowana swoista immunoterapia alergenowa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i alergii na kolejne alergeny wziewne. U części chorych po wielu latach trwania ANN objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin).

Źródło: Szczeklik 2018

Leczenie

Leczenie niefarmakologiczne: unikanie ekspozycji na alergeny, płukanie nosa lub rozpylanie w nosie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej (wypłukuje alergeny, oczyszcza nos, łagodzi objawy nieżytu), wykorzystanie aplikacji na komputery lub smartfony ze zindywidualizowanymi kalendarzami pylenia, kwestionariuszami objawów ANN i astmy oraz zaleceniami terapeutycznymi.

Leczenie farmakologiczne:

- Glikokortykosteroidy (GKS):
 - donosowe – beklometazon, budesonid, flutykazon, mometazon – najskuteczniejsze leki w ANN, wpływają korzystnie na wszystkie objawy choroby (także ze strony oczu); początek działania po 7–12 godz. od podania, maks. efekt uzyskuje się do 2 tygodni. Długotrwałe stosowanie GKS donosowych wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i niewielkie krwawienie z błony śluzowej nosa,
 - doustnie – może być korzystne w stosowaniu przez kilka dni w bardzo ciężkim ANN, jeśli leczenie GKS donosowym i lekami przeciwhistaminowymi łącznie było nieskuteczne.
- Leki przeciwhistaminowe (LPH) – H₁-blokery:
 - doustnie – szczególnie korzystne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek i skóry; preferuje się leki lepiej tolerowane, tj. powodujące mniejszą senność i upośledzenie koncentracji, niekardiotoksyczne, w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami,
 - donosowego (azelastyna) działają tylko w obrębie nosa, zalecane w łagodnym ANN, początek działania po 15–20 min.,
 - do worka spojówkowego – azelastyna, emedastyna, epinastyna, ketotifen, olopatadyna.
- Leki przeciwleukotrienowe (dane dostępne głównie dla montelukastu) – można stosować w okresowym ANN, ale preferuje się GKS donosowe i LPH.
- Kromoglikan sodowy donosowo (i do worka spojówkowego w razie objawów ocznych); mniej skuteczne niż GKS donosowe i LPH.
- Leki obkurczające naczynia błony śluzowej: w celu doraźnego szybkiego zmniejszenia niedrożności nosa:
 - donosowo (efedryna, fenylefryna, nafazolina, ksylometazolina, oksymetazolina, tetryzolina, tymazolina),
 - doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna).

- Leki przeciwcholinergiczne stosowane miejscowo (w Polsce dostępny bromek ipratropium w połączeniu z ksylometazoliną) zmniejszają ilość wydzieliny, korzystne w leczeniu idiopatycznego nieżytu nosa.
- Swoista immunoterapia alergenowa: Najskuteczniejsza metoda leczenia ANN spowodowanego uczuleniem na roztocze kurzu domowego lub pyłki roślin. Stosowanie swoistej immunoterapii alergenowej zmniejsza lub eliminuje objawy ANN, zapotrzebowanie na leki oraz ~3 k-krotnie zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i alergii na kolejne alergeny wziewne.

Źródło: Szczeklik 2018

Pokrzywka

Definicja

Pokrzywka to obrzęk skóry właściwej w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, objawiający się charakterystycznym wykwitem pierwotnym – bąblem pokrzywkowym.

Źródło: Szczeklik 2018

Klasyfikacja

Pokrzywkę klasyfikuje się ze względu na:

- czas trwania objawów (pojawiające się stale lub nawracające wysiewy bąbli)
 - ostra – <6 tyg. (70% przypadków)
 - przewlekła – ≥6 tyg. (30%)
- etiologię:
 - (1) pokrzywka samoistna, (2) pokrzywka fizyczna (ze wzmożonym dermografizmem, z zimna, opóźniona z ucisku, wibracyjna, ciepła, słoneczna), (3) cholinergiczna, (4) pokrzywka wodna, (5) pokrzywka kontaktowa, (6) pokrzywka pokarmowa (alergiczna, niealergiczna, wywołana przez dodatki do żywności), (7) pokrzywka polekowa (alergiczna lub niealergiczna), (8) pokrzywka wywołana przez alergeny wziewne, (9) pokrzywka po ugryzieniu lub użądleniu przez owada błonkoskrzydłego, (10) pokrzywka w przebiegu zakażenia – HAV, HBV, HCV, EBV, HIV, pasożyty przewodu pokarmowego, (11) przewlekła pokrzywka autoimmunologiczna – autoprzeciwciała przeciwko IgE lub FcεRI, (12) pokrzywka w przebiegu choroby posurowiczej, (13) pokrzywka w przebiegu choroby autoimmunologicznej – np. autoimmunologiczne zapalenie tarczycy z obecnością przeciwciał anty-TPO lub anty-Tg, toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, (14) pokrzywka w przebiegu ciąży, (15) pokrzywka w przebiegu nowotworu złośliwego, (16) pokrzywka w przebiegu nadczynności przytarczyc (rzadko), (17) pokrzywka w przebiegu rzadkich chorób genetycznych – np. zespół Muckle'a i Wellsa (pokrzywka, głuchota, amyloidoza).

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia

Ostrej pokrzywki doświadczania w ciągu życia 10–20% osób, częściej z atopią. Zdecydowaną większość stanowią incydenty ostrej pokrzywki trwające od kilku godzin do 6 tyg. Pokrzywka może wystąpić w każdym wieku; ostra pokrzywka częściej występuje u dzieci i młodych dorosłych, a przewlekła – u kobiet w wieku 20–40 lat. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy występują równocześnie u 50% chorych dorosłych, u 40% występuje tylko pokrzywka, a izolowany obrzęk naczynioruchowy u 10%.

Źródło: Szczeklik 2018

Przebieg naturalny i rokowanie

Ostra pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy mogą się pojawić nagle, w ciągu kilku minut lub godzin, lub przebiegać skrycie, rozwijając się w dłuższym czasie. Charakterystyczne jest szybkie znikanie zmian.

W pokrzywce przewlekłej objawy mogą występować codziennie lub okresowo (np. raz w tygodniu lub miesiącu). Często opisuje się dobowy cykl zmian, ale przebieg choroby bywa bardzo różny. Samoistne remisje często zdarzają się w ciągu 12 mies. od początku choroby, ale u znacznego odsetka chorych objawy występują, przynajmniej okresowo, przez wiele lat.

Większość osób z ostrą pokrzywką nie udaje się do lekarza, ponieważ samodzielnie ją rozpoznaje i wie, że najczęściej zmiany szybko znikają samoistnie.

Rokowanie w pokrzywce ostrej jest dobre – większość znika samoistnie po kilku dniach lub tygodniach, natomiast większość pokrzywek przewlekłych utrzymuje się luba nawraca przez kilka lub kilkanaście lat.

Źródło: Szczeklik 2018

Leczenie

Zalecenia ogólne: unikanie czynnika wyzwalającego, jeśli został zidentyfikowany. Unikanie czynników nieswoiście nasilających lub wywołujących pokrzywkę, takich jak leki, alkohol, stres psychiczny. Leczenie choroby podstawowej.

Leczenie farmakologiczne:

- Leki przeciwhistaminowe – antagoniści receptora histaminowego H₁ (H₁-blokery) stanowią podstawę leczenia objawowego u większości chorych, zaleca się stosowanie leków niepowodujących senności. Udokumentowaną skuteczność w leczeniu pokrzywki mają: bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna.
- Leki przeciwleukotrienowe – dane dot. skuteczności w leczeniu pokrzywek nie są jednoznaczne, najskuteczniejszy wydaje się montelukast.
- Cyklosporyna – skuteczna w leczeniu pokrzywki odpornej na LPH, jednak z uwagi na działania niepożądane zaleca się jej stosowanie tylko w ciężkich, nawracających przypadkach pokrzywki.
- Omalizumab – wykazano skuteczność w leczeniu przewlekłej pokrzywki samoistnej; opisano także dobre efekty leczenia pokrzywek z ucisku, ciepłej, cholinergicznnej, słonecznej i z zimna. W Polsce zarejestrowany do leczenia ciężkiej postaci przewlekłej pokrzywki spontanicznej.
- Glikokortykosteroidy (GKS) – mają niewielkie znaczenie w leczeniu pokrzywki ostrej bez innych objawów ustrojowych. Niezbędne są w leczeniu np. pokrzywki w przebiegu choroby posurowiczej oraz pokrzywkowym zapaleniu naczyń. Ze względu na udział różnych substancji (poza histaminą) w patogenezie pokrzywki przewlekłej, kiedy LPH mogą niecałkowicie opanowywać chorobę, w takich przypadkach wskazane bywa zastosowanie GKS (podobnie jak w przypadku stwierdzenia w wycinkach skóry okołonaczyniowych nacieków z neutrofilów).

Leczenie swoiste:

- Leczenie choroby podstawowej, jeśli pokrzywka ma charakter wtórny.
- Pokrzywka z zimna – zapobiegawcze stosowanie LPH.
- Pokrzywka cholinergiczna – LPH.
- Opóźniona pokrzywka z ucisku – LPH (opisywano również skuteczność krótkotrwałego stosowania GKS, dapson, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, sulfasalazyny).
- Pokrzywka wywołana wysiłkiem fizycznym – zapobiegawczo LPH; u chorych, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowym zaleca się noszenie przy sobie ampułkostrzykawki z adrenaliną.
- Brak przekonujących dowodów na skuteczność immunoterapii swoistej w pokrzywce.

Źródło: Szczeklik 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź uzyskano od 1 eksperta i to stanowisko włączono do niniejszego opracowania.

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dr n. med. Andrzej Dąbrowski – Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii			
ANN	Ok. 20% populacji	Znacząca – wysoka	I rok – ok. 10% grupy chorych objawowo II rok – j.w. III rok – j.w.
Pokrzywka	Ok. 10% populacji	średnia	I rok – ok. 10-20% chorych objawowo II rok – j.w. III rok – j.w.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network - <http://www.g-i-n.net/>
- National Guideline Clearinghouse - www.guideline.gov
- Turning Research into Practice (TRIP) - <https://www.tripdatabase.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - <http://www.nice.org.uk/>
- Belgian Health Care Knowledge Centre - <https://kce.fgov.be/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) - <https://www.nhmrc.gov.au/>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) - www.nzgg.org.nz/search
- TRIP database - <https://www.tripdatabase.com/>

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

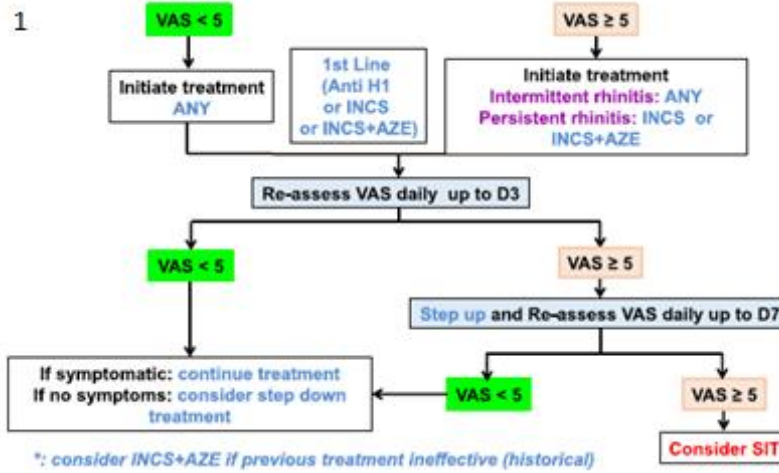
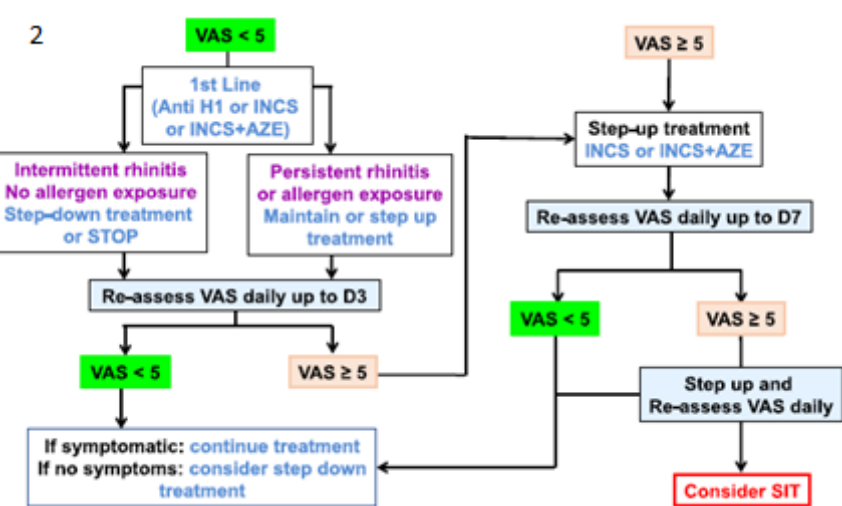
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR) - <https://www.klrwp.pl/pl>
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) - <https://www.pta.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) - <https://www.ptderm.pl/>
- World Allergy Organization (WAO) - <https://www.worldallergy.org/>
- The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) - <https://www.aaaai.org/>
- The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) - <https://www.eaaci.org/>
- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI) - <https://www.allergy.org.au/>
- British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI) - <https://www.bsaci.org/>
- American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) - <https://acaai.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 23 – 25 lutego 2021 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: rupaller, rupatidine, alergiczny rhinitis, urticaria, guidelines, consensus. Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji, omawianej technologii oraz omawianego wskazania), jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline. Spośród dostępnych opracowań uwzględniono wytyczne 6 towarzystw dotyczących alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz 4 towarzystw dotyczących pokrzywki, które były najbardziej aktualne, opublikowane w przeciągu ostatnich 5 lat (wyjątek stanowią wytyczne polskie dot. ANN z powodu braku aktualniejszych opracowań) oraz o największym zasięgu międzynarodowym. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczące farmakoterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Alergiczny nieżyt nosa (ANN)	
KLR/PTA 2012 (Polska)	<p>Donosowe glikokortykosteroidy (GKS) uważa się za najskuteczniejsze leki w terapii ANN. Działają na wszystkie stadia reakcji IgE-zależnej w ANN i można je zalecać jako leki I rzutu zamiast doustnych leków przeciwhistaminowych (LPH) niezależnie od postaci ANN u dorosłych i dzieci. Niemniej, jeśli takie są preferencje pacjenta, lekiem pierwszego wyboru mogą być doustne LPH. W razie wyjątkowo nasilonych objawów i braku reakcji na inne leki stosowane w ANN dopuszcza się zastosowanie doustnych GKS (wyłącznie u dorosłych).</p> <p>LPH 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. Zwykle w pierwszej kolejności stosuje się LPH doustnie lub donosowo w okresowym ANN o nasileniu łagodnym. Natomiast w okresowym ANN o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim oraz w przewlekłym ANN o nasileniu łagodnym stosuje się głównie w II linii leczenia, lecz dobór leku zależy od dominujących objawów. W przewlekłym ANN o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim stosuje się w II linii leczenia doustnie. Spośród dostępnych H₁-blokerów zalecane są LPH II generacji (LPH-II), z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa w stosunku do leków I generacji, w szczególności w odniesieniu do objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, głównie sedacji i brak interakcji lekowych m.in. z makrolidami czy azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi. W Polsce z leków LPH-II 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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>polski rynek należą rupatadyna i bilastyna. W leczeniu ANN preferuje się LPH 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 jest krótki czas działania (nie powinny być też stosowane w ANN przewlekłym). Uwagi dotyczące LPH: 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).</p> <p>W przewlekłym ANN o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim szczególnie ważna jest ocena leczenia (po 2-4 tyg.). W razie poprawy utrzymuje się leczenie przez co najmniej miesiąc. W razie braku poprawy można zwiększyć dawkę donosowego GKS lub dołączyć drugi lek (LPH – jeśli uprzednio zastosowano donosowy GKS, lub donosowy GKS – jeśli chory był leczony LPH; można również doraźnie dołączyć lek obkurczający naczynia błony śluzowej nosa). W razie niepowodzenia leczenia obowiązuje ponowna ocena chorego.</p> <p>Leki przeciwleukotrienowe zalecane są u pacjentów z przewlekłym ANN i współwystępującą astmą oskrzelową oraz w II linii leczenia w okresowym ANN, lecz uważane są one za mniej skuteczne niż donosowe GKS i LPH.</p> <p>Kromoglikan sodowy zaleca się w ostatniej kolejności po donosowych GKS oraz LPH (zarówno donosowych, jak i doustnych), ponieważ jest od nich mniej skuteczny. W praktyce kromony stosuje się w II linii leczenia w okresowym ANN oraz w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych innych leków stosowanych w terapii ANN.</p> <p>Leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa nie wykazują działania przeciwzapalnego, zalecane są wyłącznie do stosowania doraźnego w razie silnej blokady nosa.</p> <p>Bromek ipratropium może być zastosowany w celu opanowania wodnistego wycieku z nosa.</p> <p>Immunoterapię swoistą stosuje się w przypadku cięższych postaci ANN oraz alergicznego zapalenia spojówek.</p> <p>Metody medycyny niekonwencjonalnej: ze względu na brak lub niedostateczną jakość dostępnych danych z badań naukowych nie zaleca się homeopatii, leków ziołowych, akupunktury, fototerapii ani innych metod fizycznych jako terapii zasadniczej czy wspomagającej ANN.</p> <p>Powyższe zalecenia dotyczą całej grupy LPH, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane.</p> <p>Poziom i siła dowodów: nie podano.</p>
<p>ARIA 2020 (międzynarodowe)</p>	<p>Aktualizacja wytycznych z 2016 r. opracowywanych w ramach projektu Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) z 2001 r. jako leczenie z wyboru w terapii ANN, w szczególności u pacjentów z przewlekłą postacią choroby, rekomenduje donosowe GKS niż połączenie donosowych GSK z doustnymi LPH (rekomendacja: warunkowa, poziom dowodów: bardzo niski). Dopuszcza się ponadto połączenie donosowych GKS z donosowymi LPH lub monoterapię donosowymi GSK (warunkowa, bardzo niski). W sezonowym ANN sugerowane jest połączenie donosowych GSK z doustnymi LPH lub monoterapię donosowymi GSK (warunkowa, niski). Ponadto dopuszcza się połączenie donosowych GKS z doustnymi lub donosowymi LPH (warunkowa, średni), ale dobór terapii powinien być indywidualny, zależny od preferencji pacjenta. Na początku leczenia (pierwsze 2 tygodnie) połączenie donosowych GKS z donosowymi LPH może działać szybciej niż tyko donosowe GKS, dlatego może być preferowane przez niektórych pacjentów. Wymieniane są również leki przeciwleukotrienowe jako terapia alternatywna dla doustnych LPH u pacjentów z sezonowym ANN, w szczególności z współwystępującą astmą (warunkowa, średni). Natomiast w przypadku przewlekłej postaci choroby rekomendowane są doustne LPH zamiast leków przeciwleukotrienowych (warunkowa, niski). W każdym przypadku dobór terapii powinien być indywidualny, zależny od preferencji pacjenta, lokalnej dostępności i kosztów leczenia.</p> <p>W ramach projektu ARIA opracowano również algorytm MACVIA dotyczący zindywidualizowanej intensyfikacji farmakoterapii ANN w zależności od zmiany nasilenia objawów ocenianych za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS). Schematy postępowania u pacjentów nieleczonych (1) i uprzednio leczonych (2) przedstawiono poniżej. W obu przypadkach w trakcie terapii I linii skala VAS jest oceniana codziennie do 48-72 godz. i w zależności od wyniku następuje kontynuacja (VAS<5), zmniejszenie (VAS<5) lub zwiększenie (VAS≥5) intensywności leczenia. W przypadku intensyfikacji leczenia skala VAS jest oceniana codziennie do 7-14 dni u pacjentów nieleczonych i do 7 dni u pacjentów uprzednio leczonych. W przypadku VAS≥5, jeśli po ponownej ocenie i intensyfikacji leczenia nie następuje poprawa należy rozważyć konsultację specjalistyczną i immunoterapię alergenową.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1</p>  <p>2</p>  <p>W roku 2020 opublikowano wytyczne ARIA „nowej generacji”, które zostały opracowane kompleksowo zarówno na podstawie istniejących wytycznych stosujących metodykę GRADE, rzeczywistych dowodów naukowych dostarczonych w oparciu o technologię mobilną oraz badań dodatkowych (badań w komorze alergenowej). Po przeanalizowaniu dodatkowych danych pochodzących m.in. z rzeczywistej praktyki klinicznej stwierdzono, że nie ma konieczności wprowadzania zmian w dotychczas obowiązujących wytycznych. Zalecenia zawarte w opracowaniach ARIA 2016 i algorytm MACVIA-ARIA zostały uznane za aktualne.</p> <p>Powyższe zalecenia dotyczą całej grupy LPH, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane.</p> <p>Poziom i siła dowodów:</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>Silna rekomendacja: interwencje zalecane, które powinno się stosować, co do których formułujący są pewni, że większość populacji stosująca dane leczenie odniesie korzyści przewyższające potencjalne ryzyko.</p> <p>Warunkowa rekomendacja: interwencje do rozważenia, co do których formułujący są pewni, że wybrane grupy pacjentów stosujące dane leczenie odniesie potencjalne korzyści z uwzględnieniem preferencji pacjenta.</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych:</u></p> <p>Wysoki: Randomizowane badania bez poważnych ograniczeń, dobrze przeprowadzone badania obserwacyjne z bardzo istotnymi wynikami (lub innymi czynnikami kwalifikującymi).</p> <p>Średni: Randomizowane badania z poważnymi ograniczeniami, dobrze przeprowadzone badania obserwacyjne z bardzo istotnymi wynikami.</p> <p>Niski: Randomizowane badania z poważnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne bez istotnych wyników oraz poważnych ograniczeń.</p> <p>Bardzo niski: Randomizowane badania z poważnymi ograniczeniami i niespójnymi wynikami, badania obserwacyjne z poważnymi ograniczeniami, niesystematyczne badania kliniczno-obserwacyjne (np. opisy przypadków).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAAI/ACAI 2017 (USA)	<p>Donosowe GKS są rekomendowane w I linii leczenia okresowego ANN w monoterapii, zamiast w terapii skojarzonej z doustnymi LPH (klasa zaleceń: silna, poziom wiarygodności danych: umiarkowany). Ponadto rekomendowane jest zastosowanie donosowych GKS zamiast leków przeciwleukotrienowych w terapii I rzutu (dla ≥ 15 lat) (silna, wysoki). Natomiast w okresowym ANN o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim może być rekomendowana terapia skojarzona: donosowe GKS + donosowe LPH (słaba, wysoki).</p> <p>Powyższe zalecenia dotyczą całej grupy LPH, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane.</p> <p>Poziom i siła dowodów:</p> <p><u>Klasa zaleceń:</u></p> <p>Silna: interwencje zalecane przez większość ekspertów, na podstawie jakości danych naukowych (spójne, precyzyjne wyniki z wielu badań RCT), dowodzących skuteczność, bezpieczeństwo pacjentów oraz na podstawie korzystnej analizy kosztów.</p> <p>Słaba: interwencje warunkowo zalecane przez większość ekspertów, pomimo wysokiej jakości danych naukowych oraz wysokiej skuteczności istnieje możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz wzrostu kosztów.</p> <p>Siła rekomendacji została określona na podstawie skali GRADE oraz zmodyfikowanej metody Delphi (interaktywny proces decyzyjny stosowany przez panel ekspertów w celu osiągnięcia konsensusu w kwestiach spornych).</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych:</u></p> <p>Wysoki: wysoka pewność prawdziwości oszacowanych efektów.</p> <p>Umiarkowany: umiarkowana pewność prawdziwości oszacowanych efektów. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje możliwość, że jest on zasadniczo inny.</p> <p>Niski: zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Efekt rzeczywisty może znacznie różnić się od oszacowanego.</p> <p>Wg skali GRADE (ang. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) i opinii JTFPP (ang. Joint Task Force on Practice Parameters).</p>
ASCIA 2020 (Australia, Azja)	<p>W przewlekłym oraz okresowym ANN przedstawiono możliwe terapie podstawowe: donosowe GKS (leczenie I wyboru), donosowe GKS + donosowe LPH, doustne lub donosowe LPH, inne możliwe terapie dodatkowe: donosowe kromony, donosowe leki przeciwocholinergiczne, leki przeciwleukotrienowe, irygacja roztworem soli.</p> <p>Doustne/donosowe LPH są rekomendowane w I linii leczenia łagodnego, okresowego ANN lub w innych postaciach choroby w terapii skojarzonej.</p> <p>Powyższe zalecenia dotyczą całej grupy LPH, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane.</p> <p>Poziom i siła dowodów: nie podano.</p>
ICAR 2018 (międzynarodowe)	<p>Donosowe GKS są rekomendowane w I linii leczenia ANN (siła rekomendacji: silna, poziom dowodów naukowych: A). Natomiast doustne GKS mogą być stosowane w krótko trwającej terapii po przedyskutowaniu korzyści i ryzyka z pacjentem (dotyczy pacjentów z niedrożnością nosa uniemożliwiająca donosowe podanie innych leków) (siła rekomendacji: nie podano, B). Ponadto donosowe GKS w połączeniu z donosowymi LPH są rekomendowane w II linii leczenia (silna, A).</p> <p>Donosowe LPH mogą być stosowane jako terapia I lub II linii leczenia ANN (siła rekomendacji: nie podano, A). Doustne LPH-II mogą być wdrożone we wczesnych etapach terapii ANN (silna, A). Doustne LPH w połączeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa mogą być stosowane jako terapia opcjonalna (krótko trwająca) w leczeniu ciężkich zaostrzeń niedrożności nosa (siła rekomendacji: nie podano, A). Doustne LPH w połączeniu z donosowymi GKS mogą być stosowane w terapii opcjonalnej u pacjentów z niedrożnością nosa, aczkolwiek brak jest dowodów na lepszą skuteczność w stosunku do monoterapii donosowymi GKS (siła rekomendacji: nie podano, B).</p> <p>Donosowy roztwór soli (izotonicznej lub hipertonicznej) jest rekomendowany jako terapia dodana do leczenia farmakologicznego ANN (silna, A).</p> <p>Terapia skojarzona doustnymi LPH z lekami przeciwleukotrienowymi jest rekomendowana jako terapia opcjonalna u pacjentów z współwystępującą astmą lub u pacjentów nietolerujących donosowych GKS i z nieodpowiednio kontrolowanymi objawami podczas monoterapii doustnymi LPH (siła rekomendacji: nie podano, A).</p> <p>Inne możliwe terapie opcjonalne: doustne/donosowe leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa – pseudoefedryna w krótko trwającej terapii u pacjentów z niedrożnością nosa (siła rekomendacji: nie podano, B), leki przeciwleukotrienowe w terapii II linii u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania donosowych GKS (siła rekomendacji: nie podano, A), kromoglikan disodowy do rozważenia w krótko trwającej terapii prewencyjnej u pacjentów, którzy nie tolerują donosowych GKS (siła rekomendacji: nie podano, A), donosowe leki przeciwocholinergiczne do rozważenia w terapii skojarzonej z donosowymi GKS u pacjentów z przewlekłym ANN z niekontrolowanym wyciekaniem z nosa (siła rekomendacji: nie podano, B), omalizumab w skojarzeniu z immunoterapią alergenową u pacjentów z bardzo wrażliwym polialergicznym nieżytem nosa i podwyższonym ryzykiem anafilaksji (siła rekomendacji: nie podano, A).</p> <p>Powyższe zalecenia dotyczą całej grupy LPH, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane.</p> <p>Poziom i siła dowodów:</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>Silna rekomendacja za: wysoka jakość dowodów naukowych (A lub B), korzyści stosowania danej interwencji przewyższają ryzyko.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendacja za: jakość dowodów naukowych na poziomie C, korzyści stosowania danej interwencji przewyższają ryzyko.</p> <p>Rekomendacja opcjonalna: jakość dowodów naukowych na poziomie D, korzyści stosowania danej interwencji przewyższają ryzyko lub jakość dowodów naukowych na poziomie A, B lub C, równowaga korzyści i ryzyka.</p> <p>Brak rekomendacji: jakość dowodów naukowych na poziomie D, równowaga korzyści i ryzyka.</p> <p>Silna rekomendacja przeciwko: interwencje stanowczo nie zalecane: jakość dowodów naukowych na poziomie A lub B, ryzyko stosowania danej interwencji przewyższa korzyści.</p> <p>Rekomendacja przeciwko: interwencje nie zalecane: jakość dowodów naukowych na poziomie C lub D, ryzyko stosowania danej interwencji przewyższa korzyści.</p> <p>Na podstawie zbiorczej oceny dowodów w oparciu o wytyczne AAP SCQIM (ang. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management) wraz z bilansem korzyści, ryzyka i kosztów:</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>A: Dobrze zaprojektowane badanie RCT; B: Badanie RCT z niewielkimi ograniczeniami; mocne, spójne dowody z badań obserwacyjnych; C: Badania obserwacyjne (badania kontrolne lub kohortowe); D: Opinie ekspertów, opisy przypadków.</p> <p>Zbiorcza ocena dowodów w oparciu o wytyczne AAP SCQIM.</p>
<p>BSACI 2017 (Wik. Brytania)</p>	<p>Doustne/donosowe LPH są rekomendowane w I linii leczenia od łagodnego do umiarkowanego okresowego oraz łagodnego przewlekłego ANN (siła zaleceń: A).</p> <p>Donosowe GKS są rekomendowane w I linii leczenia od umiarkowanego do ciężkiego przewlekłego ANN lub od umiarkowanego do ciężkiego okresowego ANN z ciężką niedrożnością nosa (A).</p> <p>We wszystkich postaciach choroby terapie skojarzone doustnymi LPH-II z donosowymi GKS są rekomendowane w II linii leczenia po niepowodzeniu donosowych GKS (A). Natomiast terapie skojarzone donosowymi LPH z donosowymi GKS są rekomendowane w II linii leczenia po niepowodzeniu monoterapii z donosowymi GKS lub doustnymi LPH lub terapii skojarzonej donosowymi GKS z doustnymi LPH (A).</p> <p>Inne możliwe terapie dodatkowe: donosowe kromony (łagodne sezonowe objawy), donosowe leki przeciwocholinergiczne (wodnisty wyciek nosa), donosowe leki zmniejszające obrzęk śluzówki nosa, leki przeciwleukotrienowe u pacjentów z współwystępującą astmą w okresowym ANN (A).</p> <p>Powyższe zalecenia dotyczą całej grupy LPH, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane.</p> <p>Poziom i siła dowodów:</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A: Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1 ++ w populacji docelowej; lub poziom dowodów z badań głównie ocenionych na 1+ w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników; B: Poziom dowodów z badań ocenionych jako 2 ++ w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1 ++ lub 1 +; C: Poziom dowodów z badań ocenionych na 2+ w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2 ++; D: Poziom dowodów z badań ocenionych na 3 lub 4, a bo ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych:</u></p> <p>1 ++ Metaanalizy wysokiej jakości, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1- Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego ; 2 ++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; 2+ Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu systematycznego lub niesystematycznego; 2 Badania kliniczno-kontrolne z wysokim ryzykiem błędu; 3 Badania nieanalityczne, na przykład opisy przypadków, serie przypadków; 4 Opinie ekspertów</p>
Pokrywka	
<p>PTD/PTA 2020 (Polska)</p>	<p>Lekami I wyboru są LPH-II stosowane w dawkach zgodnych z dawkami zarejestrowanymi. Spośród dostępnych leków z grupy LPH-II wymieniane są: bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna. Wytyczne nie wskazują na żaden z wymienionych leków jako preferowany. Przy braku zadowalającego efektu terapeutycznego dopuszcza się zmianę stosowanego leku na inny lek z tej samej grupy. W sytuacji, gdy pacjent nie reaguje na standardową dawkę, zaleca się zwiększenie dawkowania do 4-krotności dawki wskazanej w ChPL. LPH I generacji, z uwagi na gorszy profil bezpieczeństwa, nie są zalecane w przewlekłym leczeniu pokrzywki.</p> <p>W przypadku braku poprawy po 2-4 tygodniach lub wcześniej przy nasilonych objawach pokrzywki, jako terapię III wyboru zaleca się dołączenie do stosowanych LPH-II omalizumabu. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie III rzutu lub braku dostępu do terapii omalizumabem, zaleca się zastosowanie cyklosporyny A.</p> <p>Przewlekłe stosowanie GKS nie jest zalecane ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Dopuszcza się krótkotrwałą (do 10 dni) terapię tymi lekami, w przypadku znacznego zaostrzenia choroby.</p> <p>Poziom i siła dowodów: nie podano.</p>
<p>EAACI/GA2LENED F/WAO 2017</p>	<p>I linię leczenia stanowią LPH-II (warunkowa, >90% konsensus). LPH pierwszej generacji powinny zostać zastąpione przez LPH drugiej generacji (silna, >90% konsensus). II linię leczenia stanowi zwiększenie dawki do 4-krotności w przypadku niewystarczającej kontroli objawów lub jeśli po 2-4 tygodniach lub wcześniej objawy są</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
(międzynarodowe, zatwierdzone przez PTA)	<p>nie do zniesienia (warunkowa, >90% konsensus). III linię leczenia stanowi połączenie II linii leczenia z omalizumabem (silna; >90% konsensus). IV linię leczenia stanowi połączenie II linii leczenia z cyklosporyną w przypadku niewystarczającej kontroli objawów lub jeśli po 6 miesiącach lub wcześniej objawy są nie do zniesienia (warunkowa, >90% konsensus).</p> <p>Powyższe zalecenia dotyczą całej grupy LPH, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane.</p> <p>Poziom i siła dowodów:</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>Silna rekomendacja za: przekonanie, że wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby zaleciłyby daną interwencję. Lekarze będą musieli spędzać mniej czasu na procesie podejmowania decyzji. W większości sytuacji klinicznych zalecenie można przyjąć jako zasadne.</p> <p>Warunkowa rekomendacja za: przekonanie, że większość poinformowanych osób zaleciłaby daną interwencję, ale znaczna liczba by tego nie zrobiła. Lekarze i pracownicy służby zdrowia będą musieli poświęcić więcej czasu na proces podejmowania wspólnych decyzji. Decydenci będą musieli zaangażować wielu interesariuszy.</p> <p>Brak rekomendacji: zalecenie za lub przeciw interwencji nie może być dokonane z powodu braku dowodów (np. brak dostępnych danych, sprzeczne wyniki).</p> <p>Warunkowa rekomendacja przeciw: przekonanie, że większość poinformowanych osób nie zaleciłaby danej interwencji, ale znaczna liczba by to zrobiła.</p> <p>Silna rekomendacja przeciw: przekonanie, że wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby nie zaleciłyby danej interwencji. W większości sytuacji klinicznych zalecenie można przyjąć jako niezasadne.</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych:</u></p> <p>Wysoki (+++++) przekonanie, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu; Umiarkowany (++++) umiarkowana pewność oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje możliwość, że jest znacząco inny; Niski (++) pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu; Bardzo niski (+) brak pewności co do oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu.</p>
ASCIA 2020 (Australia, Nowa Zelandia)	<p>Australia: I linię leczenia stanowią LPH-II. II linię leczenia stanowi zwiększenie dawki do 4-krotności. III linię leczenia stanowi połączenie LPH-II z lekiem przeciwleukotrienowym lub z omalizumabem w przypadku niewystarczającej kontroli objawów. IV linię leczenia stanowi omalizumab po niepowodzeniu leczenia z lekiem przeciwleukotrienowym lub cyklosporyną A po niepowodzeniu leczenia z omalizumabem.</p> <p>Nowa Zelandia: I linię leczenia stanowią LPH-II. II linię leczenia stanowi zwiększenie dawki do 4-krotności. III linię leczenia stanowi połączenie LPH-II z cyklosporyną A. IV linię leczenia stanowi połączenie LPH-II z omalizumabem.</p> <p>Powyższe zalecenia dotyczą całej grupy LPH, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane.</p> <p>Poziom i siła dowodów: nie podano.</p>
IJP 2019 (Włochy)	<p>I linię leczenia stanowią LPH-II (IB), II linię leczenia stanowi dodanie omalizumabu (IA). III linię leczenia stanowi zwiększenie dawki do 4-krotności standardowej dawki LPH-II (IB). lub dodanie leku przeciwleukotrienowego/cyklosporyny A (VC) do LPH-II.</p> <p>Powyższe zalecenia dotyczą całej grupy LPH, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane.</p> <p>Poziom i siła dowodów:</p> <p><u>Klasa zaleceń:</u></p> <p>A: silne rekomendacje na podstawie wysokiej jakości dowodów, nawet niekoniecznie na poziomie I lub II; B: brak pewności co do rekomendacji, interwencja powinna być uważnie rozważona; C: dowody nie pozwalające na rekomendację za lub przeciw interwencji; D: interwencja nie jest zalecana; E: interwencja jest stanowczo odradzana.</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych:</u></p> <p>I: dowody uzyskane z minimum dwóch odpowiednio zaprojektowanych badań RCT i / lub przegląd systematyczny badań RCT; II: dowody uzyskane z jednego odpowiednio zaprojektowanego badania RCT; III: dowody uzyskane z nierandomizowanego badania kohortowego z jednoczesnymi lub historycznymi badaniami kontrolnymi lub ich metaanaliza; IV: dowody uzyskane z retrospektywnych badań kliniczno-kontrolnych lub ich metaanaliza; V: dowody uzyskane z opisu serii przypadków bez grupy kontrolnej; VI: Opinie szanowanych autorytetów, grupy ekspertów.</p>
<p>Skróty: AAAI/ACAI – American Academy of Allergy and Immunology/American College of Allergy and Immunology; AAP SCQIM - American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management; ANN – alergiczny nieżyt nosa; ARIA - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; ASCIA - Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy; ASCIA – Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy; BSACI - British Society of Allergy and Clinical Immunology; EAACI/GA2LEN/EDF/WAO - European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Asthma and Allergy European Network/European Dermatology Forum/World Allergy Organization; GKS – glikokortykosteroidy; GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ICAR – International Consensus Statement on Allergy and Rhinology; IJP - Italian Journal of Pediatrics; JTFPP - Joint Task Force on Practice Parameters; KLR/PTA - Kolegium Lekarzy Rodzinnych/ Polskiego Towarzystwa Alergologicznego; LPH – leki przeciwhistaminowe; MACVIA - Contre les Maladies Chroniques pour un Vieillessement Actif; PTD/PTA – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne/Polskie Towarzystwo Alergologiczne; VAS - Visual analogue scale</p>	

W leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wybór farmakoterapii uzależniony jest od czasu trwania choroby oraz nasilenia objawów występujących u konkretnego pacjenta. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce jako podstawę leczenia okresowego

(umiarkowanego do ciężkiego) oraz przewlekłego ANN rekomendują miejscowo podawane GKS. Niemniej lekiem z wyboru mogą być również doustne LPH, jeśli takie są preferencje pacjenta. U pacjentów z okresowym łagodnym ANN lekiem I rzutu są LPH (doustne lub donosowe). Leki z grupy LPH są najskuteczniejsze w przypadku pacjentów z dominującymi objawami histaminozależnymi. Preferuje się LPH doustne nad donosowymi zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, niezależnie od postaci ANN, ale ostateczny wybór zależy od preferencji chorego. Z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa zalecane są LPH II generacji (LPH-II), spośród których wymieniana jest rupatadyna. Wytyczne nie wskazują na konkretny lek. Zwykle w pierwszej kolejności stosuje się LPH doustnie lub donosowo w okresowym ANN o nasileniu łagodnym. W okresowym ANN o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim oraz w przewlekłym ANN o nasileniu łagodnym stosuje się głównie w II linii leczenia, lecz dobór leku zależy od dominujących objawów. W przewlekłym ANN o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim stosuje się w II linii leczenia doustnie. Podobny schemat leczenia jest proponowany w międzynarodowych wytycznych ARIA. Rekomendowane jest stosowanie doustnych lub donosowych LPH w I linii leczenia łagodniejszych postaci choroby lub w przypadku niepowodzenia I linii leczenia cięższych postaci choroby z wykorzystaniem GKS zalecane jest zastosowanie terapii skojarzonej donosowych GKS z doustnymi/donosowymi LPH. Również te zalecenia odnoszą się do całych grup leków, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane. W przypadku LPH I generacji, pomimo iż wykazują skuteczność w łagodzeniu objawów ANN zbliżoną do LPH-II, nie jest rekomendowane ich stosowanie z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa. Rekomendacje australijskie i azjatyckie (ASCI, 2020) również zalecają zastosowanie LPH-II w I linii leczenia łagodnego, okresowego a także przewlekłego ANN lub w innych postaciach choroby w terapii skojarzonej. Rekomendacje amerykańskie (AAAI/ACAI, 2017) nie odnoszą się do stosowania doustnych LPH-II. Odnoszą się tylko do leczenia okresowego ANN i przedstawiają brak dodatkowych korzyści ze stosowania terapii złożonej z donosowego GKS i doustnego LPH. Rekomendacje brytyjskie (BSACI, 2017) wymieniają doustne LPH-II jako możliwą I linię leczenia u pacjentów z umiarkowanymi objawami w okresowym i przewlekłym ANN oraz II linię leczenia w terapii skojarzonej z donosowymi GKS po niepowodzeniu monoterapii GKS. Międzynarodowe rekomendacje ICAR zalecają wdrożenie doustnych LPH-II we wczesnych etapach terapii ANN, w połączeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa w terapii opcjonalnej w leczeniu ciężkich zaostrzeń niedrożności nosa oraz w terapii opcjonalnej, skojarzonej z lekami przeciwleukotrienowymi u pacjentów z współwystępującą astmą lub u pacjentów nietolerujących donosowych GKS i z nieodpowiednio kontrolowanymi objawami podczas monoterapii doustnymi LPH. Większość odnalezionych rekomendacji wskazuje, że doustne LPH-II powinny być głównie stosowane w I linii leczenia łagodnych postaci ANN oraz w II linii leczenia w terapii skojarzonej z donosowymi GKS innych postaci choroby po niepowodzeniu monoterapii donosowymi GKS.

W leczeniu pokrzywki zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTA i PTD z 2020 r. lekami z wyboru są LPH-II z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z LPH I. Spośród dostępnych LPH-II wymieniana jest m. in. rupatadyna. Wytyczne nie wskazują na żaden z wymienionych leków jako preferowany. Przy braku zadowalającego efektu terapeutycznego dopuszcza się zmianę stosowanego leku na inny lek z tej samej grupy. W sytuacji, gdy pacjent nie reaguje na standardową dawkę, wytyczne zalecają zwiększenie dawkowania do 4-krotności dawki wskazanej w ChPL. Zalecenia na dalszych etapach terapii, u pacjentów z brakiem odpowiedniej kontroli pomimo zintensyfikowanego leczenia LPH-II, obejmują m.in. dodanie do LPH-II omalizumabu lub cyklosporyny A. Aktualne międzynarodowe (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO, 2017 i ASCIA, 2020) oraz włoskie (IJP, 2019) wytyczne przedstawiają spójne z wytycznymi polskimi stanowisko dotyczące farmakoterapii pokrzywki oraz podobny schemat leczenia.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Dr n. med. Andrzej Dąbrowski – Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii					
ANN	Leczenie objawowe, często w skojarzeniu z miejscowo stosowanymi gl kortykosteroidami	Wszyscy z objawami	Bez zmian	X	
	Immunoterapia na alergeny wziewne	Kilka procent chorych	Bez zmian		X
Pokrzywka	Leczenie objawowe	Wszyscy z objawami	Bez zmian	X	

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologii medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
	Leki biologiczne anty-IgE	Mała grupa, dostępne od niedawna	Bez wpływu na ten wybór leczenia		X
	Lokalnie stosowane na skórę preparaty: glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	Większość chorych	Bez zmian	X	

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2021 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 12), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w terapii ANN i/lub pokrzywki są:

- leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe lub płynne postacie farmaceutyczne (cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna),
- GKS donosowe (flutykazon, mometazon) lub doustne (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, triamcinolon, deksametazon),
- omalizumab (w ramach programu lekowego B.107. Leczenie Przewlekłej Pokrzywki Spontanicznej).

Szczegółowe dane przedstawia tabela w załączniku 2, rozdział 15.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Loratadyna Desloratadyna Cetyryzyna Lewocetyryzyna	<p>Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej stanowią będąc opcją konkurencyjną dla ocenianej technologii medycznej i będą przez nią wypierane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Tym samym, zgodnie z rekomendacjami wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana w pierwszej kolejności z opcjami dostępnymi dla pacjentów, a więc stosowanymi powszechnie w rutynowej praktyce klinicznej, w tym w szczególności z technologiami refundowanymi ze środków publicznych.</p> <p>Leki z grupy LPH-II stanowią aktualnie złoty standard leczenia pokrzywki, są one też jedną z podstawowych terapii w ANN. Z badań ankietowych obejmujących polskich pacjentów z ANN i pokrzywką wynika, że leki te należą do najczęściej wybieranych technologii lekowych w obu analizowanych wskazaniach.</p> <p>W Polsce dostępnych jest kilka substancji należących do LPH-II, tj.: oceniana rupatadyna, a także loratadyna, desloratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, bilastyna, i feksofenadyna. Jednak tylko 4 z nich – loratadyna, desloratadyna, cetyryzyna i lewocetyryzyna – są objęte refundacją i finansowane w ramach dwóch grup limitowych 207.1 i 207.2 w zależności od postaci leku. Przedmiotowy wniosek dotyczy finansowania rupatadyny w tabletkach w ramach grupy limitowej – 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne). Tym samym należy przyjąć, że pozostałe substancje z tej grupy będą stanowiły bezpośrednią konkurencję dla ocenianego leku. Z danych sprzedażowych wynika ponadto, że wszystkie z refundowanych leków (w ramach grupy 207.1) są stosowane ze zbliżoną częstością. W związku z powyższym w ramach analiz HTA, zasadne jest uwzględnienie wszystkich finansowanych w grupie limitowej 207.1 substancji jako komparatorów dla rupatadyny, tj. loratadyny, desloratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny.</p>	Wybór zasadny.

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić.

Wnioskodawca na podstawie opisanych wytycznych klinicznych jako komparator w populacji docelowej dla produktu leczniczego Rupaller przyjmuje inne refundowane LPH II generacji (LPH-II) – loratadynę, desloratadynę, cetyryzynę oraz lewocetyryzynę.

Odnalezione polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne zalecają stosowanie grupy LPH-II zarówno w ANN jak i pokrzywce, przy czym nie wskazują na żaden z wymienianych LPH jako preferowany. W opinii dr n. med.

Andrzeja Dąbrowskiego, KW w dziedzinie alergologii, aktualnie stosowane w ocenianej populacji jest leczenie objawowe, w przypadku ANN często w skojarzeniu z miejscowymi GKS, a w pokrzywce z lokalnym stosowaniem na skórę preparatów z GKS lub immunosupresantami. Ponadto ekspert wskazał, że aktualnie stosuje się również immunoterapię na alergen wziewny przy ANN i biologiczne leki anty-IgE w pokrzywce, jednak są one stosowane rzadziej niż leczenie objawowe w tych grupach chorych.

W raporcie Agencji AWA Hitaxa AOTM-DS4350-6/2013 dotyczącym desloratadyny (jednej z aktualnie przyjętych refundowanych technologii alternatywnych) ocenianej w przedmiotowych wskazaniach, jako komparatory również przyjęto loratadynę, cetyryzynę oraz lewocetyryzynę.

Biorąc powyższe pod uwagę, wybrane przez wnioskodawcę komparatory uznano za zasadne. Przyjęte komparatory są spójne w przedłożonych analizach wraz z uzupełnieniem.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rupatadyny (RUPA) w terapii ANN (alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i/lub pokrzywki u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12. roku życia.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat z ANN i/lub pokrzywką	Nie wskazano.	Bez uwag.
Interwencja	Rupatadyna (RUPA) w dawce 10 mg raz na dobę (OD). Schemat dawkowania zgodny ze schematem opisanym w ChPL.	Nie wskazano.	Bez uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Loratadyna (LORA) – w dawce 10 mg OD • Desloratadyna (DES) – w dawce 5 mg OD • Cetyryzyna (CET) – w dawce 10 mg raz OD • Lewocetyryzyna (LEVO) – w dawce 5 mg OD Schematy dawkowania poszczególnych leków zgodne ze schematami opisanym w odpowiednich ChPL	Nie wskazano.	Bez uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> • <u>ANN</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana ogólnego wskaźnika objawów nosowych i nienosowych; ○ zmiana nasilenia objawów nosowych (ogółem i ocena poszczególnych objawów); ○ zmiana nasilenia objawów nienosowych (ogółem i ocena poszczególnych objawów); ○ ogólna odpowiedź na leczenie; ○ jakość życia; ○ terapia ratunkowa; ○ poziom eozynofili i stężenie IgE w surowicy. • <u>Pokrzywka</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana aktywności choroby (m.in. nasilenie świądu, liczba/wielkość bąbli pokrzywkowych) w oparciu ○ skale i wskaźniki zdefiniowane w badaniu (ogółem i ocena poszczególnych objawów); ○ ogólna odpowiedź na leczenie; ○ jakość życia; ○ terapia ratunkowa; ○ poziom eozynofili i stężenie IgE w surowicy. Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: ciężkie, prowadzące do utraty z badania i związane z leczeniem, • szczegółowe zdarzenia niepożądane 	Nie wskazano.	Bez uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujące RUPA względem komparatorów; • Badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RUPA względem komparatorów w codziennej praktyce klinicznej (dane typu real world data, RWD); • Przeglądy systematyczne odnoszące się do ocenianej interwencji, uwzględniające badania porównujące interwencję z komparatorem 	Nie wskazano.	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	Nie wskazano.	<ul style="list-style-type: none"> Prace opublikowane w języku innym niż polski lub angielski; Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo jednorazowego podania leku. 	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (w tym MEDLINE), EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Library), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA), strony towarzystw naukowych zajmujących się tematyką ANN/pokrzywki. Jako datę wyszukiwania podano 08.09.2020 (aktualizacja w dniu: 07.12.2020).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnych oraz wskazań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.02.2021.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli erratę do badania *Marmouz 2011* włączonego do AKL wnioskodawcy: *Marmouz F, Giralt J, Izquierdo I. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Corrigendum]. J Asthma Allergy. 2015;8:135-137 <https://doi.org/10.2147/JAA.S100411>.*

Wnioskodawca uwzględnił powyższą publikację w ramach uzupełnienia analizy klinicznej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 11 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo rupatadyny, w tym:

- dla populacji z ANN 8 badań:
 - dla porównania RUPA vs CET 3 badania (*Fantin 2008, Marmouz 2011, Martinez-Cocera 2005*),
 - dla porównania RUPA vs LORA 2 badania (*Kowalski 2009, Saint-Martin 2004*),
 - dla porównania RUPA vs LEVO 2 badania (*Reddy 2018, Hanprasertpong 2016*),
 - dla porównania RUPA vs DES 1 badanie (*Lukat 2013*).
- Dla populacji z pokrzywką 3 badania:
 - dla porównania RUPA vs CET 1 badanie (*Dakhale 2014*),
 - dla porównania RUPA vs LEVO 1 badanie (*Maiti 2011*),
 - dla porównania RUPA vs DES 1 badanie (*Kolasani 2013*).
 - Nie odnaleziono badań dla porównania RUPA vs LORA.

Ponadto włączono 1 badanie rzeczywistej praktyki klinicznej w postaci abstraktu konferencyjnego (*Minikina 2017*) w populacji pacjentów z pokrzywką, dla porównania RUPA vs LEVO. Wnioskodawca do AKL włączył 7 przeglądów systematycznych (*Compalati 2013, Katiyar 2009, Keam 2007, Phinyo 2020, Sharma 2015, Snidvongs 2017, Yanai 2012*).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla ANN

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RUPA vs CET			
Fantin 2008 <u>Źródło finansowania:</u> J Uriach y Compania S.A., National Scientific Research Program of the Spanish Minister of Science and Technology	- wielośrodkowe, - liczba ramion: 3, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - typu hipotezy: <i>superiority</i> dla porównania vs placebo, - okres obserwacji: 12 tyg., - interwencje: Grupa RUPA: rupatadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa CET: cetyryzyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa placebo: placebo x 1 dz. - inne – w AKL uwzględniono tylko porównanie RUPA 10 mg vs CET 10 mg	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku >12 lat z przewlekłym ANN w wywiadzie trwający min. 12 mies. przed wizytą skринingową z pozytywnym wynikiem testu skórniego na 1 lub więcej alergenów wykonany tego samego dnia lub w okresie do 1 roku przed wizytą kwalifikacyjną do badania, z objawami klinicznymi w okresie 2 tyg. poprzedzających kwalifikację do badania; • objawy nieżytu w nasileniu ≥ 45 pkt • niedrożność nosa ≤ 12 pkt. • ocena alergicznego nieżytu nosa ≥ 2 pkt oceniona podczas kwalifikacji • wyniki badań laboratoryjnych oraz EKG w normie • pacjenci w trakcie regularnej immunoterapii lub z łagodnymi objawami astmy leczeni wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela mogli kontynuować terapię jeśli schemat leczenia nie uległ zmianie <u>Liczba pacjentów</u> Grupa RUPA: 183 Grupa CET: 174	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana średniej subiektywnych ocen nasilenia objawów ANN ogółem według wskaźnika T6SS (ocena chwilowa) względem wartości wyjściowych w 12-tygodniowym okresie obserwacji (objawy: wydzielina z nosa, niedrożność nosa, kichanie, świąd nosa, świąd oczu, zaczerwienienie oczu) <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniej subiektywnych ocen nasilenia poszczególnych objawów (jw.) ANN według wskaźnika T6SSa (ocena chwilowa / ocena wsteczna, z ostatnich 12 h) • ogólna odpowiedź na leczenie (w ocenie pacjenta / w ocenie badacza; w skali 0- znaczne pogorszenie do 4- znaczna poprawa) • jakość życia (RQOL), • bezpieczeństwo
Marmouz 2011 <u>Źródło finansowania:</u> National Scientific research program of the Spanish Minister of Science and Technology.	- wielośrodkowe, - liczba ramion: 4, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - typu hipotezy: <i>superiority</i> dla porównania vs placebo, - okres obserwacji: 4 tyg., - interwencje: Grupa RUPA: rupatadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa CET: cetyryzyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa placebo: placebo x 1 dz. Grupa RUPA 20: rupatadyna w dawce 20 mg/dz - inne – w AKL uwzględniono tylko pacjentów leczonych RUPA w zarejestrowanej dawce tj. 10 mg oraz pacjentów leczonych CET w dawce 10 mg	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym ANN w wywiadzie trwający min. 12 mies z TNSS ≥ 5 pkt. • pozytywny wyn k testu skórniego na alergeny wykonany tego samego dnia lub w okresie do 1 roku przed wizytą kwalifikacyjną do badania • pacjenci z atopią lub sezonowym zaostrzeniem objawów w okresie pylenia • 12-odprowadzeniowe EKG z QTc<430 ms u mężczyzn oraz QTc<450 ms u kobiet udokumentowane na wizycie pre-skriningowej <u>Liczba pacjentów</u> Grupa RUPA: 65 Grupa CET: 66	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana średniej subiektywnych ocen nasilenia objawów ANN według wskaźnika T5SS (ocena wsteczna z uwzględnieniem ostatnich 12 godz., oceniana rano i wieczorem) względem wartości wyjściowych w 4 -tygodniowym okresie obserwacji (objawy: wyciek z nosa, kichanie, swędzenie nosa, niedrożność nosa, swędzenie spojówek). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniej subiektywnych ocen nasilenia objawów ANN w odniesieniu do objawów nosowych według wskaźnika T4NSS • ocena poszczególnych objawów ANN, • Indeks P_{dmax1} (% dni z nasileniem najcięższych objawów ≤ 1 pkt), • ocena odpowiedzi terapeutycznej przez pacjenta i badacza (0 – pogorszenie; 1 – brak zmian; 2 – nieznaczna poprawa; 3 – znaczna poprawa) • bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Martinez-Cocera 2005</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Scientific Research Program of the Spanish Ministry of Science and Technology.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - liczba ramion: 2, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - typu hipotezy: <i>non-equivalency</i>, - okres obserwacji: 2 tyg., - interwencje: Grupa RUPA: rupatadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa CET: cetyryzyna tabl. 10 mg x 1 dz. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 12–65 lat, ze zdiagnozowanym sezonowym ANN wywołanym pyłkami trwającym minimum przez ostatnie 2 lata oraz będący w ostrej fazie choroby (nasilenie objawów nosowych ≥ 5 punktów) • pozytywny wyn k testu skórniego wykonany tego samego dnia lub w okresie do 1 roku przed wizytą kwalifikacyjną do badania • kobiety w wieku rozrodczym – negatywny wyn k testu ciążyowego oraz deklaracja stosowania antykoncepcji przez cały okres trwania badania <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa RUPA: 124 Grupa CET: 117</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia subiektywnych ocen nasilenia 7 objawów ANN (T7SS-24h) na podstawie dziennika wypełnianego każdego dnia przez pacjenta (ocena wsteczna, z ostatnich 24 godzin) dla całego okresu obserwacji (objawy: wydzielina z nosa, kichanie, świąd nosa, niedrożność nosa, świąd spojówek, łzawienie i drapanie w gardle) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia subiektywnych ocen nasilenia poszczególnych objawów ANN (DSS) • maksymalna wartość DSS (DSSmax) • odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na 0 (Pdmax0), • odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na 1 (Pdmax1), • kliniczna ocena objawów na każdej wizycie przez badacza (CSS; nasilenie oceniane w skali od 0–3 gdzie 0 oznacza brak objawów; 1 – łagodne; 2 – umiarkowane; 3 – ciężkie objawy), • całkowita kliniczna ocena objawów przez badacza (TCSS) w całym okresie obserwacji (średnia CSS dla 7 objawów ANN oceniana na każdej wizycie), • ogólna ocena skuteczności przez badacza i pacjenta (0 – pogorszenie, 1 – brak zmian, 2 – poprawa, 3 – brak występowania objawów), • bezpieczeństwo
RUPA vs LORA			
<p>Kowalski 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> J Uriach y Compania S.A., National Scientific Research Program of the Spanish Minister of Science and Technology</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - liczba ramion: 4, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - typu hipotezy: <i>brak informacji</i>, - okres obserwacji: 4 tyg., - interwencje: Grupa RUPA: rupatadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa LORA: loratadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa placebo: placebo Grupa RUPA 20: rupatadyna w dawce 20 mg - inne – w AKL uwzględniono tylko pacjentów leczonych RUPA w zarejestrowanej dawce tj. 10 mg oraz pacjentów leczonych LORA w dawce 10 mg 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z całorocznym ANN (trwającym od co najmniej roku) w wieku 18–65 lat, • pozytywny wyn k testu skórniego wykonanego w ciągu poprzedzającego roku lub podczas wizyty skriningowej. • elektrokardiogram z QTc <430 ms dla mężczyzn i <450 ms dla kobiet, • suma objawów nosowych ≥ 5 pkt w oparciu o subiektywną ocenę pacjenta w dniu poprzedzającym włączenie do badania <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa RUPA: 73 Grupa LORA: 70</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pdmax1: odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na ≤ 1 <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T5SS – ocena nasilenia objawów ANN ogółem (objawy: kichanie, zatkanie nosa, świąd nosa, wydzielina z nosa, swędzenie oczu) • T4NSS ocena objawów nosowych • ocena nasilenia poszczególnych objawów ANN • ogólna odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta (0 – pogorszenie; 1 – brak zmiany; 2 – nieznaczna poprawa; 3 – znaczna poprawa; 4 – doskonała poprawa) • bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Saint-Martin 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - liczba ramion: 3, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - typu hipotezy: <i>superiority</i>, - okres obserwacji: 2 tyg., - interwencje: Grupa RUPA: rupertadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa LORA: loratadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa RUPA 20: rupertadyna w dawce 20 mg - inne – w AKL uwzględniono tylko pacjentów leczonych RUPA w zarejestrowanej dawce tj. 10 mg 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 12–65 lat z sezonowym ANN wywołanym pyłkami przez minimum 2 lata z będący w ostrym stadium choroby (suma objawów nosowych ≥ 5 punktów); • pozytywny wyn k testu skórniego wykonanego w ciągu ubiegłego roku lub podczas wizyty skringowej • kobiety w wieku rozrodczym – negatywny wyn k testu ciążyowego oraz deklaracja stosowania antykoncepcji przez cały okres trwania badania <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa RUPA: 112 Grupa LORA: 116</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia subiektywnych ocen nasilenia 7 objawów ANN w trakcie całego okresu obserwacji (objawy: wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa, zatkanie nosa, świąd spojówek, łzawienie, drapanie w gardle) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia z subiektywnych ocen nasilenia poszczególnych objawów ANN (DSS-24h) • maksymalne nasilenie poszczególnych objawów (DSSmax), • maksymalna osiągnięta wartość oceny nasilenia 7 objawów ANN w trakcie całego okresu obserwacji (TDSSmax), • odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na 0 (Pdmax0), • odsetek dni w których pacjent ocenił najcięższy objaw na 1 (Pdmax1), • kliniczna ocena objawów na każdej wizycie przez badacza (CSS; nasilenie oceniane w skali od 0–3 gdzie 0 oznacza brak objawów; 1 – łagodne; 2 – umiarkowane; 3 – ciężkie objawy), • całkowita kliniczna ocena objawów przez badacza (TCSS) w całym okresie obserwacji (średnia CSS dla 7 objawów ANN oceniana na każdej wizycie), • ogólna ocena skuteczności w opinii pacjenta i badacza (0 – pogorszenie, 1 – brak zmian, 2 – poprawa, 3 – brak występowania objawów), • bezpieczeństwo
RUPA vs LEVO			
<p>Reddy 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - jednoośrodkowe, - liczba ramion: 3, - randomizowane, - brak zaślepienia, - typu hipotezy: brak informacji, - okres obserwacji: 14 dni, - interwencje: Grupa RUPA: rupertadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa LEVO: lewocetryzyna tabl. 5 mg x 1 dz. Grupa mometazon: mometazon donosowo 2x50 μg - inne – w AKL uwzględniono tylko pacjentów leczonych RUPA i LEVO 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 15–45 lat • pacjenci z objawami typowymi dla ANN tj. kichanie, wodna wydzielina z nosa, świąd w nosie/ gardle i zatkanie nosa • objawy trwające przez okres dłuższy niż 1 mies. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa RUPA: 25 Grupa LEVO: 25</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena RTG zatok przynosowych, • ocena wyników rynoskopii, • zmiana nasilenia objawów ANN (kichanie, świąd, wydzielina z nosa, blokada nosa, anosmia), • liczba eozynofili, • stężenie IgE w surowicy, • bezpieczeństwo
<p>Hanprasertpong 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Faculty of Medicine, Chiang Mai University</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: brak informacji, - liczba ramion: 2, - randomizowane, - pojedynczo zaślepione, - typu hipotezy: <i>non-inferiority, superiority</i>, - okres obserwacji: 4 tyg., - interwencje: 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku 18–60 lat ze zdiagnozowanym przewlekłym ANN zgodnie z wytycznymi ARIA, z objawami występującymi od minimum 12 miesięcy • T4NSS ≥ 6 pkt. <p><u>Liczba pacjentów</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia subiektywnych ocen nasilenia objawów nosowych ANN T4NSS (wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa, zatkanie nosa) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia subiektywnych ocen nasilenia objawów ocznych (TOSS: swędzenie oczu, łzawienie, zaczerwienienie) • drożność nosa (PNIF),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Grupa RUPA: rupertadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa LEVO: lewocetyryzyna tabl. 5 mg x 1 dz.	Grupa RUPA: 59 Grupa LEVO: 64	<ul style="list-style-type: none"> cytologia nosa, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (doświadczających zmniejszenia T4NSS o $\geq 50\%$), odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową; bezpieczeństwo
RUPA vs DES			
Lukat 2013 <u>Źródło finansowania:</u> J Uriach y Compania Barcelona	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, liczba ramion: 3, randomizowane, podwójnie zaślepienie, typu hipotezy: <i>superiority</i> dla porównania vs placebo, okres obserwacji: 4 tyg., interwencje: Grupa RUPA: rupertadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa DES: desloratadyna tabl. 5 mg x 1 dz. Grupa placebo: placebo inne – w AKL uwzględniono tylko ramiona RUPA oraz DES 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku > 12 lat, z sezonowym ANN (udokumentowana diagnoza od minimum 2 lat przed wizytą skriningową) pozytywny wyn k testu skórniego wykonanego w ciągu poprzedzającego roku lub podczas wizyty skriningowej. obecność objawów klinicznych na etapie skriningu (suma objawów nosowych ≥ 6 pkt, objawów nienosowych ≥ 3 pkt oraz wskaźn k objawów wydzieliny z nosa ≥ 2 pkt) wyniki badań laboratoryjnych oraz EKG w normie; QTc w normie (<430 ms dla mężczyzn i <450 ms dla kobiet); kobiety z negatywnym wynikiem testu ciążyowego oraz stosujące antykoncepcję <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa RUPA: 117 Grupa DES: 117	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Średnia subiektywnych ocen nasilenia 7 objawów ANN (T7SS -12h) w ocenie pacjenta dla całego okresu obserwacji (objawy: wydzielina z nosa, niedrożność nosa, kichanie, swędzenie nosa, świąd oczu, zaczerwienienie oczu, łzawienie). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> średnia subiektywnych ocen nasilenia 4 objawów nosowych ANN według wskaźnika T4NSS w ocenie pacjenta, średnia subiektywnych ocen nasilenia 2 objawów ocznych według wskaźnika TOSS, ogólna ocena skuteczności w ocenie pacjenta i badacza (0 – pogorszenie; 1 – brak zmiany; 2 – nieznaczna poprawa; 3 – dobra poprawa; 4 – doskonała poprawa), ocena wpływu na sen i codzienną aktywność (Ocena lekarza; w skala 0 – 3, gdzie: 0 – żadne; 1 – łagodne; 2 – umiarkowane; 3 – ciężkie), bezpieczeństwo
<p>Skróty: AKL– analiza kliniczna, ANN – alergiczny nieżyt nosa, CET – cetyryzyna, DE – desloratadyna, LEVO – lewocetyryzyna, LORA – loratadyna, P_{dmax}0/1 – wskaźnik określający liczbę dni, w których maksymalna ocena najcięższego objawu chorobowego wynosiła 0 lub 1, RUPA – rupertadyna</p> <p>Skale:</p> <p>T(x)SS (ang. Total Symptom Score; gdzie x to liczba uwzględnionych objawów) – skala oceny nasilenia objawów ANN ogółem, gdzie: 0 – brak; 1 – łagodne (okazjonalne, lecz niekłopotliwe); 2 – umiarkowane (często obecne i dokuczliwe); 3 – ciężkie (ciągłe obecne i wpływające na pracę lub sen).</p> <p>TxNSS (ang. Total Nasal Symptom Score; gdzie x to liczba uwzględnionych objawów, zwykle oceniano 4 objawy) – oceny nasilenia objawów nosowych ANN, punktacja skali 0 – 4, jw.</p> <p>TOSS – (ang. Total Ocular Symptom Score) ocena nasilenia objawów ocznych, punktacja skali 0 – 4, jw.</p> <p>RQLQ – (ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) ocenia 7 domen: aktywność, sen, ogólne objawy, problemy praktyczne, objawy nosowe, objawy oczne, emocjonalne. Wyższy wynik oznacza pogorszenie jakości życia.</p>			

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla pokrzywki

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RUPA vs CET			
Dakhale 2014 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<ul style="list-style-type: none"> liczba ramion: 2, randomizowane, podwójnie zaślepienie, typu hipotezy: brak danych okres obserwacji: 6 tyg., interwencje: Grupa RUPA: rupertadyna tabl. 10 mg x 1 dz. 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18–65 lat z występowaniem bąbli pokrzywkowych w wywiadzie i/lub obrzęku naczynioruchowego przez ≥ 3 dni / tydzień przez 6 kolejnych tygodni (bez stwierdzenia przyczyny); wskaźn k MTSS pokrzywki (z ostatnich 24 godzin) ≥ 3 pkt, MNW ≥ 1 pkt, MPS ≥ 2 pkt na etapie skriningu; EKG w normie; Stosowanie leków antyhistaminowych innych niż RUPA 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> nie wskazano <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> liczba bąbli pokrzywkowych (MNW): 0-brak bąbli, 1- od 1 do 5 bąbli, 2- od 6 do 15 bąbli, 3- od 16 do 25 bąbli, 4- więcej niż 25 bąbli nasilenie świądu (MPS): 0-brak, 1-łagodny, 2- umiarkowany, 3-ciężki, 4-bardzo ciężki nasilenie pokrzywki mierzone jako średni całkowity wyn k dotyczący liczby bąbli i

	Grupa CET: cetyryzyna tabl. 10 mg x 1 dz.	i CET u pacjentów wymagało poddania ich okresowi wymywania trwającemu 7 dni. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa RUPA: 35 Grupa CET: 35	nasilenia świądu (MTSS pokrzywki, suma MNW oraz MPS) <ul style="list-style-type: none"> wielkość bąbla: 0 oznacza brak bąbli, 1 [$<0,5$ cm], 2 [0,6-2,0 cm], 3 [2,1-4,0 cm], 4 [>4 cm] ocena wpływu bąbli pokrzywkowych na sen (SIWS): od 0 (brak) do 3 (ciężki) ocena wie kości bąbli ocena intensywności rumienia (SIE): na podstawie koloru bąbli (w przypadku gdy kolor pomiędzy bąblami był różny, oceniano bąbel o większej intensywności) ocena skali zajęcia skóry zmianami pokrzywkowymi (SESI): zakres powierzchni skóry zajętej przez pokrzywkę obliczony przy użyciu „zasady dziewiątek” (metoda stosowana przy ocenie w przypadku oparzeń) ocena nasilenia sedacji w skali VAS: oceniano wieczorem w skali VAS 0–100 gdzie 0 oznacza „rzeński” a 100 oznacza „bardzo śpiący” bezpieczeństwo parametry laboratoryjne
RUPA vs LEVO			
Maiti 2011 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- jednośrodkowe - liczba ramion: 2, - randomizowane, - pojedynczo zaślepione, - typu hipotezy: brak danych - okres obserwacji: 4 tyg., - interwencje: Grupa RUPA: rupatadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa LEVO: lewocetyryzyna tabl. 5 mg x 1 dz.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 12–60 lat, z aktywną CIU, podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu <u>Liczba pacjentów</u> Grupa RUPA: 35 Grupa LEVO: 35	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> nie wskazano <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> pomiar różnicowy eozynofili całkowita liczba eozynofili (AEC) stężenie IgE w surowicy nasilenie świądu: 0- brak świądu, 1- łagodny, 2- umiarkowany, 3- ciężki liczba bąbli: 0- brak, 1- od 1 do 10 bąbli, 2- od 11 do 20 bąbli, 3- więcej niż 20 bąbli wielkość bąbli (średnia średnica): 0- brak, 1- $<1,27$ cm, 2- 1,27-2,54 cm, 3- $>2,54$ cm liczba oddzielnych epizodów zaostrzenia pokrzywki: 0- brak, 1- 1 epizod, 2- od 2 do 3 epizodów, 3- więcej niż 3 epizody całkowita ocena objawów pokrzywki (wskaźnik nasilenia objawów pokrzywki, w ramach którego ocenie podlegały: stopień nasilenia świądu, wielkość bąbli, liczba bąbli, liczba odrębnych epizodów wystąpienia pokrzywki): oceniane na obydwu wizytach przez tego samego badacza; maksymalna liczba punktów wynosi 12 ogólna odpowiedź na leczenie: ocena przeprowadzona przez badacza na ostatniej wizycie: 0- pogorszenie, 1- brak zmian, 2- nieznaczna poprawa, 3- znaczna poprawa, 4- znakomita poprawa poprawa jakości życia w skali AEQLQ (25% redukcja została uznana za poprawę istotną klinicznie) bezpieczeństwo
RUPA vs DES			
Kolasani 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- jednośrodkowe, - liczba ramion: 2, - randomizowane, - zaślepienie: nie, - typu hipotezy: brak danych - okres obserwacji: 4 tyg., - interwencje:	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 12–60 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną <u>Liczba pacjentów</u> Grupa RUPA: 28 Grupa DES: 28	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> nie wskazano <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów pokrzywki (TSS pokrzywki) – łączny wyn k możliwy do osiągnięcia 12 pkt.: ✓ świąd: 0- brak, 1- łagodny, 2-umiarkowany, 3-ciężki

	Grupa RUPA: rupatadyna tabl. 10 mg x 1 dz. Grupa DES: desloratadyna tabl. 5 mg x 1 dz.		<ul style="list-style-type: none"> ✓ liczba bąbli: 0-brak, 1- od 1 do 10 bąbli, 2- od 11 do 20 bąbli, 3- więcej niż 20 bąbli ✓ rozmiar bąbli (średnia średnica): 0- brak bąbla, 1- <1,27 cm, 2- od 1,27 do 2,54 cm, 3- więcej niż 2,54 cm ✓ liczba odrębnych epizodów wystąpienia pokrzywki: 0-brak epizodów, 1- 1 epizod, 2- od 2 do 3 epizodów, 3- więcej niż 3 epizody • jakość życia w skali AEQLQ • całkowita liczba eozynofili (AEC) • różnicowa liczba eozynofili • stężenie IgE w surowicy • bezpieczeństwo
<p>Skale: jakość życia w skali AEQLQ (ang. Aerijs Quality of Life Questionnaire): wyn k w zakresie 0-30 pkt., 10 pytań o jednakowej wadze (nasilenie objawów, wpływ na sen, wpływ na wykonywanie aktywności poza domem, wpływ na aktywność sportową/fizyczną, wpływ na spędzanie czasu wolnego/spotkania towarzyskie, możliwość pracy lub nauki, nieśmiałość, problem z partnerem / bliskimi przyjaciółmi/ krewnymi, dysfunkcja seksualna, wpływ na ubieranie się), odpowiedź na pytanie od 1 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ)</p> <p>Skróty: AEC (ang. absolute eosinophil count) – całkowita liczba eozynofili, CET – cetyryzyna, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna (ang. chronic idiopathic urticaria), DES – desloratadyna, LEVO – lewocetyryzyna, MNW – średnia liczba bąbli pokrzywkowych (ang. mean numer of wheals), MPS – średnie nasilenie świądu (ang. mean pruritus score), MTSS – średnia ocena nasilenia objawów choroby (ang. Mean total symptom score), RUPA – rupertadyna, SESI – ocena skali zajęcia skóry zmianami pokrzywkowymi (ang. scale for extent of skin area involved), SIE – ocena intensywności rumienia (ang. scale for intensity of erythema), SIWS – ocena wpływu bąbli pokrzywkowych na sen (ang. scale for interference of wheals with sleep), UAS – ocena aktywności pokrzywki (ang. urticaria activity score), VAS – skala wzrokowo-analogowa (ang. visual analog scale), TSS – ocena nasilenia objawów choroby (ang. Total symptom score)</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się *Aneksie C. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych* AKL wnioskodawcy (str. 116-135). Szczegółowy opis i definicje punktów końcowych używanych w badaniach znajduje się w *Aneksie E* AKL wnioskodawcy (str. 171-176). Opis badania *Minikina 2017* włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w *rozdziale 4.3* (str. 39) AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy została oceniona przy użyciu narzędzia oceny ryzyka systematycznego *Cochrane Collaboration* dla randomizowanych badań klinicznych. Dla wskazania ANN w badaniach dla porównania RUPA vs LEVO ryzyko błędu systematycznego oceniono na wysokie, natomiast dla pozostałych komparatorów w badanych ryzyko błędu systematycznego oceniono na niejasne (istnieją pewne zastrzeżenia). Dla wskazania pokrzywka we wszystkich włączonych badaniach ryzyko błędu systematycznego oceniono na wysokie.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wybranych badań pierwotnych wg narzędzia *Cochrane Collaboration*

Badanie	1	2	3	4	5	Ogólne ryzyko błędu
ANN						
RUPA vs CET						
Fantin 2008	PZ	N	N	N	PZ	PZ
Marmouz 2011	PZ	N	N	N	PZ	PZ
Martinez-Cocera 2005	PZ	N	N	N	PZ	PZ
RUPA vs LORA						
Kowalski 2009	PZ	N	N	N	PZ	PZ
Saint-Martin 2004	PZ	N	N	N	PZ	PZ
RUPA vs LEVO						
Reddy 2018	PZ	W	W	W	PZ	W
Hanprasertpong 2016	PZ	W	N	W	PZ	W
RUPA vs DES						
Lukat 2013	PZ	N	N	N	PZ	PZ
Pokrzywka						

RUPA vs CET						
Dakhale 2014	N	W	W	N	PZ	W
RUPA vs LEVO						
Maiti 2011	PZ	W	W	W	PZ	W
RUPA vs DES						
Kolasani 2013	PZ	W	W	W	PZ	W

W- wysokie ryzyko, N – niskie ryzyko, PZ – pewne zastrzeżenia/niejasne
 1 – ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji; 2 – ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji); 3 – brakujące dane o wynikach; 4 – ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego; 5 – ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

Badanie skuteczności praktycznej *Minikina 2017* oceniono w skali NICE na 3 punkty z 8 możliwych do uzyskania. Opracowania wtórne oceniano w skali AMSTAR II, poziom pewności ogólnej przeglądu oceniono na: wysoki dla publikacji *Sharma 2015*, niski dla publikacji *Compalati 2013* i *Phinyo 2020*, oraz na krytycznie niski dla pozostałych przeglądów (tj. *Snidvongs 2017*, *Yanai 2012*, *Katiyar 2009* i *Keam 2007*).

Szczegółowa analiza jakości wszystkich włączonych publikacji znajduje się w Aneksie D AKL wnioskodawcy (str. 136-170).

Analityk zweryfikował ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdził różnic w ocenie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Uwzględnione w analizie badania charakteryzują się stosunkowo krótkim okresem obserwacji wynoszącym 2–6 tygodni, tylko jedno badanie uwzględniało dłuższy, 12-tygodniowy okres obserwacji. Niemniej w przypadku badań przeprowadzonych w populacji chorych z objawami utrzymującymi się sezonowo, zgodnie z wytycznymi EMA¹, okres obserwacji wynoszący 2–4 tygodni należy uznać za wystarczający. Dla choroby o charakterze przewlekłym długość obserwacji w badaniu powinna wynosić 6–12 tygodni. Nie wszystkie uwzględnione w niniejszym dokumencie badania spełniają to kryterium. Niemniej w opracowaniu Krouse 2005², w którym przeprowadzono przegląd, którego celem było określenie optymalnego czasu trwania badań w ANN, wykazano, że w przypadku SAR 2-tygodniowy okres obserwacji, a w przypadku PER 4-tygodniowy okres obserwacji są wystarczające, a zastosowanie dłuższych okresów obserwacji nie wpływa w sposób istotny na wnioskowanie dotyczące skuteczności.
- Wyniki porównań RUPA vs LEVO w populacji pacjentów z ANN oraz wszystkie badania przeprowadzone w populacji pacjentów z pokrzywką charakteryzowały się niską jakością metodologiczną. Wiarygodność badań była ograniczona głównie ze względu na brak zaślepienia oraz nieściśłości w zakresie kompletności danych, w tym uwzględnienie wyłącznie analizy *per protocol*. W badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była zwykle subiektywna ocena nasilenia objawów / aktywności choroby dokonywana przez pacjentów. Nie da się wykluczyć, że brak zaślepienia nie miał wpływu na ocenę. Mając na uwadze powyższe ograniczenia w niniejszej analizie przyjęto konserwatywne podejście, na podstawie którego uzyskane w populacji pacjentów z pokrzywką istotnie korzystniejsze wyniki RUPA w porównaniu z CET, LEVO i DES traktuje się w sposób ostrożny i wnioskuje się o co najmniej porównywalnym efekcie ocenianych interwencji.
- Badania uwzględnione w populacji pacjentów z pokrzywką obejmowały stosunkowo niedużą liczebność próby nieprzekraczającą 70 pacjentów.
- Część badań była przeprowadzona w pojedynczych ośrodkach poza krajami europejskimi (głównie w Indiach).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń, ponad te wskazane przez wnioskodawcę

¹ (2004) Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-allergic-rhinoconjunctivitis_en.pdf

² Krouse JH, Roland PS, Marple BF, Wall GM, Hannley M, Golla S, Hunsaker D. (2005) Optimal Duration of Allergic Rhinitis Clinical Trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133(4):467–487.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych ciągłych przedstawiano w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych. Zadeklarowano, że w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów), a w przypadku ich braku dokonywano własnych obliczeń. Wyniki przedstawiano w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD).

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których dany punkt końcowy wystąpił. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95% CI, za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel, Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0), oraz CurveSnap v. 1.1 (program do odczytywania danych z wykresów).

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RUPA względem LORA w populacji pacjentów z pokrzywką.
- Badania uwzględnione w populacji pacjentów obejmowały wyłącznie chorych z przewlekłą pokrzywką (spontaniczną lub idiopatyczną). Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi RUPA może być stosowana również w innych rodzajach choroby.
- Dla porównania RUPA vs LEVO w populacji ANN uwzględnione badania obejmują populację pacjentów powyżej 15. roku życia, dla porównania RUPA vs CET uwzględnione badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych.
- Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie uwzględnionej populacji nie było możliwe przeprowadzenie analizy ilościowej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń, ponad te wskazane przez wnioskodawcę

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

a. Alergiczny nieżyt nosa

i. RUPA vs CET

Ocena nasilenia objawów

W badaniu *Marmouz 2011* (chorzy z całorocznym ANN), w 4-tygodniowym okresie obserwacji, odsetek dni, w których pacjent ocenił najcięższy objaw choroby maksymalnie na 1 punkt (Pdmax1) był porównywalny w obu analizowanych grupach i wynosił 40% w grupie leczonej RUPA i 43% w grupie CET. Również w badaniu *Martinez-Cocera 2005* (populacja z sezonowym ANN), w 2-tygodniowym okresie obserwacji, średnia liczba dni, w których wynik dla najcięższego objawu ANN wynosił 1 lub 0 (Pdmax1 lub Pdmax0) była porównywalna w obu analizowanych grupach.

Tabela 13. Odsetek dni, w których nasilenie najcięższego objawu wynosiło ≤ 1 dla porównania RUPA vs CET

Badanie (populacja)	Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		CET		MD [95% CI]	p
			N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)		
Marmouz 2011 (PER ≥ 18 r.ż.)	Pdmax1 [% dni]	4	65	40	66	43	-3	bd
Martinez-Cocera 2005 (SAR ≥ 12 r.ż.)	Pdmax1 [% dni]	2	124	38 (36)	117	40,6 (37,2)	-2,60 [-11,85; 6,65]	bd
	Pdmax0 [% dni]			5,9 (16,6)		5,7 (14,6)		0,20 [-3,74; 4,14]

Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, MD – średnia różnica, Pdmax0/1 – wskaźnik określający liczbę dni, w których maksymalna ocena najcięższego objawu chorobowego wynosiła 0 (Pdmax0) lub 1 (Pdmax1), PER – całoroczny ANN, SAR – sezonowy ANN, SD – odchylenie standardowe

Ocena nasilenia objawów ANN w poszczególnych badaniach została przeprowadzona w oparciu o różne definicje. W badaniu *Fantin 2008* ocena obejmowała 6 objawów chorobowych (T6SS, w ocenie 12-godzinnej i chwilowej), w badaniu *Marmouz 2011* ogólna ocena obejmowała 5 symptomów (T5SS, oceniane dwukrotnie w ciągu dnia), a w badaniu *Martinez-Cocera 2005* oceną objęto 7 objawów (T7SS, ocena wsteczna 24-godzinna), w każdym z badań oceniano 4 objawy nosowe (T4NSS). We wszystkich badaniach obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów ANN ogółem względem wartości wyjściowych, zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i CET (Tabela 14, Rysunek 1). Również maksymalna ocena nasilenia objawów ogółem w badaniu *Martinez-Cocera 2005* była zredukowana w obu grupach. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Zmiana nasilenia objawów ANN względem wartości wyjściowych dla porównania RUPA vs CET

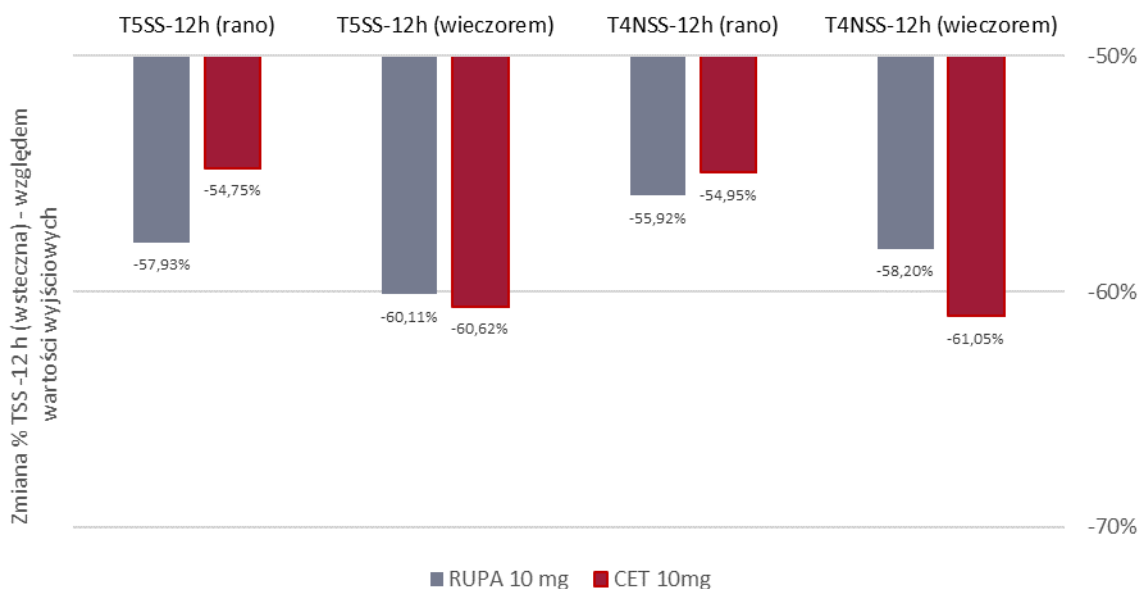
Badanie (populacja)	Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		CET		RUPA vs CET MD [95% CI]	p
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)		
Zmiana nasilenia objawów ANN (nosowych i nienosowych) ogółem								
Fantin 2008 (PAR, >12 r.ż.)	T6SS – chwilowa	12	183	-4,17 (3,23)	174	-3,67 (3,86)	-0,50 [-1,24; 0,24]	bd
	T6SS – 12h			-5,11 (2,92)		-4,90 (3,50)	-0,21 [-0,88; 0,46]	bd
Marmouz 2011 (PER ≥ 18 r.ż.)	T5SS-12h (rano)	2	65	-4,57	66	-5,01	0,80 [-0,12; 1,72] *	bd
	T5SS-12h (rano)	4		-5,20 (3,71)		-4,55 (3,01)	-0,65 [-1,81; 0,51]	bd
	T5SS-12h (wieczór)	2		-5,01		-5,25	0,60 [-0,27; 1,47] *	bd
	T5SS-12h (wieczór)	4		-5,41 (3,47)		-5,05 (2,84)	-0,36 [-1,45; 0,73]	bd
Martinez-Cocera 2005 (SAR ≥ 12 r.ż.)	T7SS-24h	2	124	-0,87	117	-0,65	0,00 [-0,10; 0,10] *	bd
Maksymalna ocena nasilenia objawów ogółem								
Martinez-Cocera 2005 (SAR ≥ 12 r.ż.)	T7SS max -24h	2	124	-0,4	117	-0,1	-0,10 [-0,25; 0,05] *	bd
Zmiana nasilenia objawów nosowych ogółem								
Fantin 2008 (PAR, >12 r.ż.)	T4NSS-chwilowa	2	183	-2,52**	174	-2,40 **	-0,12	bd
	T4NSS-chwilowa	4		-2,79**		-2,81 **	0,02	bd
	T4NSS-chwilowa	8		-3,16**		-2,98 **	-0,18	bd
	T4NSS-chwilowa	12		-3,39**		-3,10 **	-0,29	bd
Marmouz 2011 (PER ≥ 18 r.ż.)	T4NSS-12h (rano)	2	65	-3,75	66	-4,31	0,71 [-0,07; 1,49] *	bd
	T4NSS-12h (rano)	4		-4,28 (3,31)		-4,00 (2,60)	-0,28 [-1,30; 0,74]	bd
	T4NSS-12h (wieczór)	2		-4,09		-4,55	0,61 [-0,17; 1,39] *	bd
	T4NSS-12h (wieczór)	4		-4,44 (2,98)		-4,41 (2,52)	-0,03 [-0,98; 0,92]	bd

*Wynik MD dla porównania RUPA vs CET policzony na podstawie wartości końcowych.
 ** Wartości odczytane z wykresu

Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, MD – średnia różnica, PAR – przewlekły ANN, PER – całoroczny ANN, SAR – sezonowy ANN, SD – odchylenie standardowe

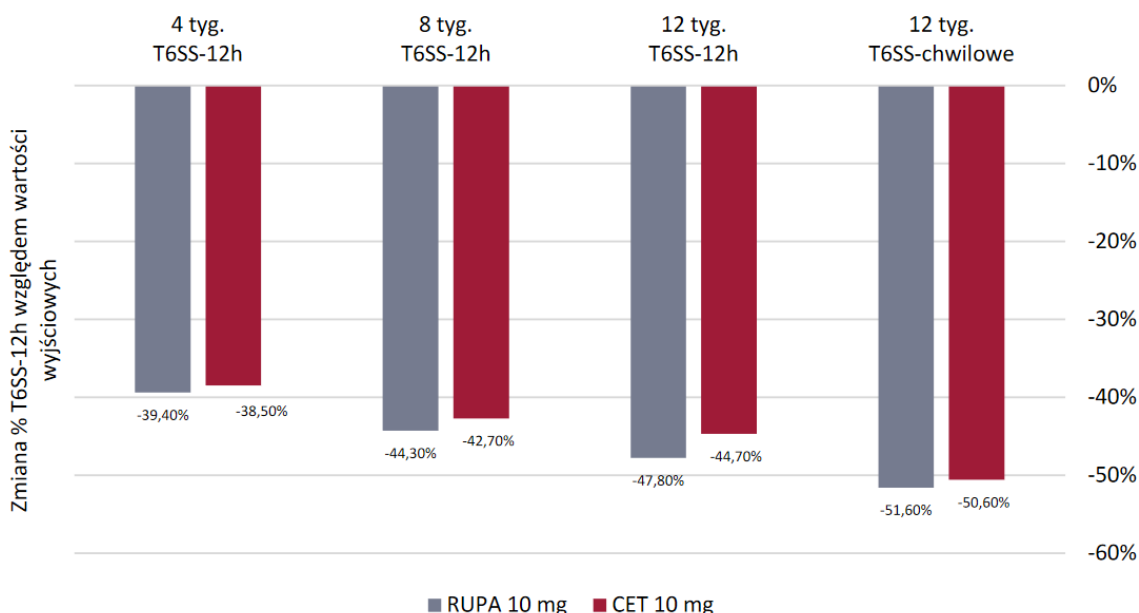
Skale:
 T(x)SS (ang. Total Symptom Score; gdzie x to liczba uwzględnionych objawów) – skala oceny nasilenia objawów ANN ogółem, gdzie: 0 – brak; 1 – łagodne (okazjonalne, lecz niekłopotliwe); 2 – umiarkowane (często obecne i dokuczliwe); 3 – ciężkie (ciągłe obecne i wpływające na pracę lub sen).

Badanie (populacja)	Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		CET		RUPA vs CET	p
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
TxNSS (ang. Total Nasal Symptom Score; gdzie x to liczba uwzględnionych objawów) – oceny nasilenia objawów nosowych ANN, punktacja skali 0 – 4, jw.								



Rysunek 1. Zmiana % T5SS-12h względem wartości wyjściowych (Marmouz 2011)

W badaniu *Fantin 2008* redukcję wyniku T6SS, wskazującą na zmniejszenie nasilenia objawów choroby, obserwowano już po 4 tygodniach, zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i CET, redukcja ta utrzymywała się do końca okresu obserwacji, tj. do 12. tygodnia terapii (rysunek poniżej). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET.



Rysunek 2. Zmiana % T6SS-12h względem wartości wyjściowych (Fantin 2008)

Analiza poszczególnych symptomów ANN we wszystkich badaniach oraz analiza maksymalnego nasilenia objawów ANN w badaniu *Martinez-Cocera 2015* wskazują, że zarówno RUPA jak i CET przyczyniają się do redukcji nasilenia poszczególnych objawów chorobowych na porównywalnym poziomie (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami). Szczegółowe wyniki dot. zmiany nasilenia oraz maksymalnej oceny poszczególnych objawów ANN znajdują się w Tabeli 19. AKL wnioskodawcy na str. 44-47.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Fantin 2008* (chorzy z przewlekłym ANN), po 12-tygodniach obserwacji, odsetek pacjentów, którzy zadeklarowali dobrą lub znakomitą poprawę w zakresie doświadczanych objawów względem stanu początkowego wynosił 70% wśród pacjentów leczonych RUPA i 65% u pacjentów leczonych CET. Natomiast w ocenie lekarza ogólną dobrą lub znakomitą odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 55% vs 65% pacjentów. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

W badaniu *Martinez-Cocera 2005* (populacja z sezonowym ANN), po 2-tygodniach obserwacji, ogólną odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako dobra lub znakomita poprawa objawów, uzyskało większość pacjentów zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i CET. W pierwszym tygodniu terapii w opinii lekarza istotnie więcej pacjentów doświadczyło poprawy w zakresie symptomów chorobowych w grupie leczonej RUPA w porównaniu z grupą CET, jednakże na koniec okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z ANN dla porównania RUPA vs CET

Badanie (populacja)	Ocena	Obser. [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			RUPA	CET			
Fantin 2008 (PAR, >12 r.ż.)	Pacjenta	12	128/183 (70)	113/174 (65)	1,08 [0,93; 1,24]	0,05 [-0,05; 0,15]	NS
	Lekarza		101/183 (55)	111/174 (64)	0,87 [0,73; 1,03]	-0,09 [-0,19; 0,02]	NS
Martinez-Cocera 2005 (SAR ≥12 r.ż.)	Lekarza	1	116/124 (93) *	98/117 (84) *	1,12 [1,02; 1,22]	NNT=11 [6; 55]	0,022
	Pacjenta		102/124 (82) *	89/117 (76) *	1,08 [0,95; 1,23]	0,06 [-0,04; 0,16]	bd
	Lekarza	2	109/124 (88) *	99/117 (85) *	1,04 [0,94; 1,15]	0,03 [-0,05; 0,12]	bd
	Pacjenta		93/124 (75) *	87/117 (75) *	1,01 [0,87; 1,17]	0,01 [-0,10; 0,12]	bd

* Wartości odczytane z wykresu
 Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich, NS – wyn k nieistotny statystycznie, PAR – przewlekły ANN, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne, SAR – sezonowy ANN

W publikacji *Marmouz 2011* (całoroczne ANN) autorzy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie, jednak nie podano wartości liczbowych dla analizowanego punktu końcowego.

Ocena jakości życia

W badaniu *Fantin 2008* jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza RQLQ. Wśród pacjentów leczonych RUPA odnotowano poprawę jakości życia o 48,5% w 4. tygodniu leczenia oraz o 61% w 12. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, w porównaniu do grupy CET, gdzie wartości te wyniosły odpowiednio 51,7% oraz 63,4%. Wnioskodawca w AKL wskazuje, że w badaniu nie przedstawiono wyników analizy porównawczej RUPA i CET, jednak różnica pomiędzy interwencjami nie osiągnęła poziomu istotności klinicznej (minimalna istotna różnica – zmiana punktacji >0,5 pkt.³).

Tabela 16. Ocena jakości życia w ANN dla porównania RUPA vs CET (Fantin 2008)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		CET		RUPA vs CET	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Wynik RQLQ ogółem							
% Redukcja RQLQ	4	183	-48,5%	174	-51,7%	3,2%	bd
	12		-61%		-63,4%	2,4%	bd
Zmiana RQLQ ogółem	12		-2,00%		-2,09 *	0,09	bd
Wynik RQLQ w poszczególnych domenach							
Aktywność	12	183	-2,53 *	174	-2,54 *	0,01	bd
Sen			-1,85 *		-1,79 *	-0,06	bd
Objawy niealergiczne			-1,51 *		-1,73 *	0,22	bd

³ Tantilipikorn P, Saisombat P, Phonpornpaiboon P, Pinkaew B, Lermankul W, Bunnag C. Minimal clinically important difference for the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire in allergic rhinitis in Thai population. *Asia Pac Allergy* 2019; 9(1): e6. <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/rqlq.php> (dostęp: 23.03.2021)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		CET		RUPA vs CET	P
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Problemy praktyczne			-2,68 *		-2,85 *	0,17	bd
Objawy nosowe			-2,13 *		-2,24 *	0,11	bd
Objawy oczne			-1,63 *		-1,89 *	0,26	bd
Emocje			-1,72 *		-1,70 *	-0,02	bd

Populacja PAR, >12 r.ż.
 * Wartości odczytane z wykresu
 Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, MD – średnia różnica, PAR – przewlekły ANN, SD – odchylenie standardowe
 Skale:
 RQLQ – (ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) ocenia 7 domen. Wyższy wynik oznacza pogorszenie jakości życia.

ii. RUPA vs LORA

Ocena nasilenia objawów

W badaniu *Saint-Martin 2004* (postać sezonowa) ogólna ocena nasilenia siedmiu objawów ANN (T7SS) odnosiła się do ostatnich 24 godzin. Zarówno terapia RUPA, jak i LORA przyczyniły się do zredukowania nasilenia objawów ANN ogółem w 2-tygodniowym okresie obserwacji, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Raportowano natomiast IS różnicę na korzyść RUPA w odniesieniu do TCSS – oceny klinicznej nasilenia objawów ANN ogółem przeprowadzonej przez badacza na koniec okresu obserwacji (-0,92 vs -0,83, p=0,04).

W publikacji *Kowalski 2009* w populacji z całorocznym ANN zarówno w grupie RUPA, jak i LORA opisano redukcję nasilenia pięciu objawów ogółem (T5SS), oraz czterech objawów nosowych (T4NSS) względem wartości wyjściowych w 4-tygodniowym okresie obserwacji, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

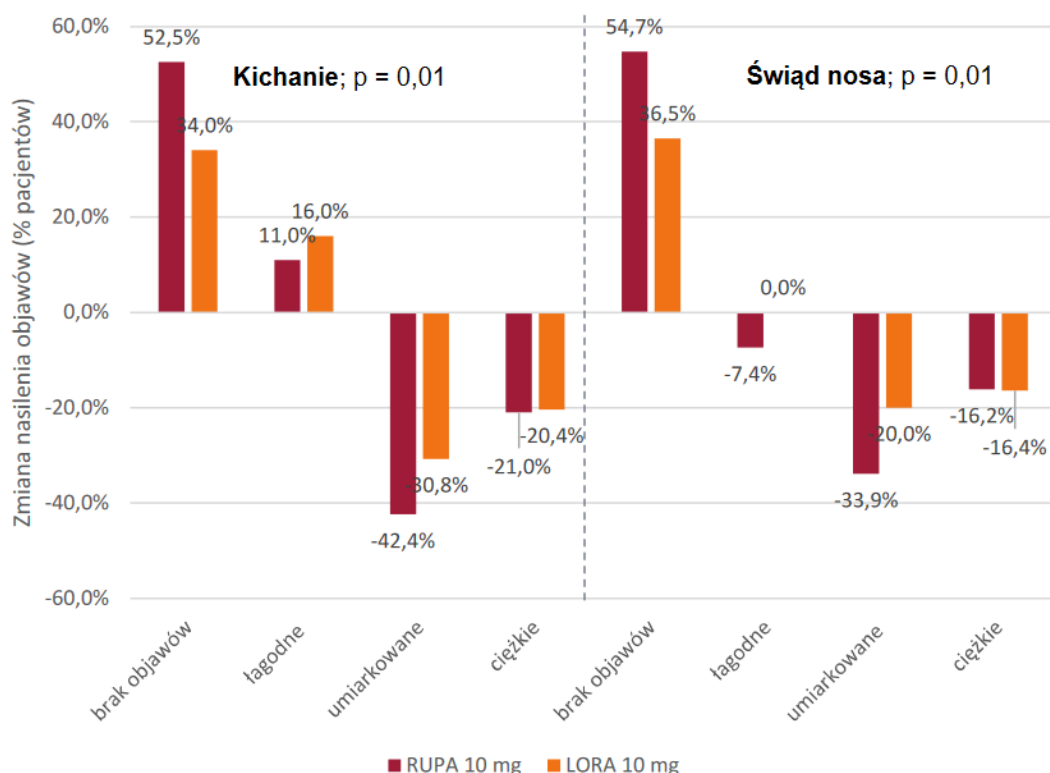
Tabela 17. Zmiana nasilenia objawów ANN względem wartości wyjściowych dla porównania RUPA vs LORA

Badanie (populacja)	Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		LORA		RUPA vs LORA	P
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana nasilenia objawów ANN (nosowych i ocznych) ogółem								
Kowalski 2009 (PER ≥18 r.ż.)	T5SS-24h	2	73	-3,57 (0,25)	70	-3,55 (0,25)	-0,02 [-0,71; 0,67]	bd
		4		-4 (0,24)		-3,94 (0,24)	-0,06 [-0,73; 0,61]	bd
Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	T7SS-24h	2	112	-0,70	116	-0,73	-0,03	NS
Zmiana nasilenia objawów ANN ogółem (ocena kliniczna) *								
Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	Zmiana TCSS	2	112	-0,92	116	-0,83	-0,09	0,04
Zmiana nasilenia objawów nosowych								
Kowalski 2009 (PER ≥18 r.ż.)	T4NSS-24h	2	73	-3,05 (0,21)	70	-3,11 (0,21)	0,06 [-0,52; 0,64]	bd
		4		-3,44 (0,21)		-3,42 (0,21)	-0,02 [-0,60; 0,56]	bd
Maksymalne nasilenie objawów ANN								
Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	DSSmax kichanie	2	112	bd	116	bd	n/a	<0,01

* Ocena przez lekarza na wizycie kontrolnej.
 Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, MD – średnia różnica, NS – wyn k nieistotny statystycznie, PER – całoroczny ANN, SAR – sezonowy ANN, SD – odchylenie standardowe
 Skale:
 T(x)SS (ang. Total Symptom Score; gdzie x to liczba uwzględnionych objawów) – skala oceny nasilenia objawów ANN ogółem, gdzie: 0 – brak; 1 – łagodne (okazjonalne, lecz niekłopotliwe); 2 – umiarkowane (często obecne i dokuczliwe); 3 – ciężkie (ciągle obecne i wpływające na pracę lub sen).
 TxNSS (ang. Total Nasal Symptom Score; gdzie x to liczba uwzględnionych objawów) – oceny nasilenia objawów nosowych ANN, punktacja skali 0 – 4, jw.

W analizie poszczególnych objawów w badaniu *Kowalski 2009* w obu grupach raportowano numeryczną redukcję nasilenia objawów, jednak nie raportowano IS dla porównania RUPA vs LORA. Szczegółowe wyniki dot. zmiany nasilenia poszczególnych objawów ANN znajdują się w Tabeli 24. na str. 53-54 AKL wnioskodawcy.

Analiza maksymalnego nasilenia objawów ANN w badaniu *Saint-Martin 2004* wskazuje, że terapia RUPA przyczynia się do istotnego zmniejszenia maksymalnego nasilenia kichania względem LORA (DSSmax, $p < 0,01$, Tabela 17). W badaniu tym również ocenie klinicznej raportowano istotnie większą redukcję w zakresie kichania, a także nasilenia świądu nosa u pacjentów przyjmujących RUPA w stosunku do chorych leczonych LORA (Rysunek 3).



Rysunek 3. Kliniczna ocena nasilenia objawów ANN po 2 tygodniach terapii (Saint-Martin 2004)

W badaniu *Kowalski 2009* średni odsetek dni, w których ocena nasilenia najcięższego z objawów doświadczanych przez pacjenta nie przekraczała 1 (Pdmax1) nie różnił się istotnie między grupami i wynosił 47% w grupie leczonej RUPA oraz 50% w grupie LORA.

Tabela 18. Odsetek dni, w których nasilenie najcięższego objawu wynosiło ≤ 1 dla porównania RUPA vs LORA

Badanie (populacja)	Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		LORA		MD [95% CI]	P
			N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)		
Kowalski 2009 (PER ≥ 18 r.ż.)	Pdmax1 [% dni]	2	73	39,2 (4,0)	70	42,2 (4,0)	-3,00 [-14,09; 8,09]	bd
		4		46,9 (3,9)		49,9 (3,9)	-3,00 [-13,81; 7,81]	bd

Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, MD – średnia różnica, Pdmax0/1 – wskaźnik określający liczbę dni, w których maksymalna ocena najcięższego objawu chorobowego wynosiła 0 (Pdmax0) lub 1 (Pdmax1), PER – całoroczny ANN, SD – odchylenie standardowe

Odpowiedź na leczenie

W publikacji *Kowalski 2009* w populacji z całorocznym ANN u większości pacjentów zarówno w grupie RUPA, jak i LORA opisano redukcję nasilenia objawów ANN. W opinii lekarza odpowiedź na leczenie stwierdzono u 96% pacjentów leczonych RUPA oraz 97% przyjmujących LORA (określono na podstawie odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z ANN dla porównania RUPA vs LORA

Badanie (populacja)	Obser. [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
		RUPA	LORA			
Kowalski 2009 (PER ≥18 r.ż.)	4	70/73 (96)	68/70 (97)	0,99 [0,93; 1,05]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd

Odpowiedź na leczenie określona na podstawie odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii, która wynosiła 4% w grupie RUPA i 3% w grupie LORA

Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, NS – wynik nieistotny statystycznie, PER – całoroczny ANN, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne

iii. RUPA vs LEVO

Ocena nasilenia objawów

W badaniu *Hanprasertpong 2016* populację stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym ANN. Oceniano 7 objawów ANN, w tym 4 nosowe (T4NSS) oraz 3 oczne (TOSS), ocena dokonywana była w sposób wsteczny, uwzględniający ostatnią dobę. W badaniu tym, zarówno w grupie RUPA, jak i LEVO, w 4-tygodniowym okresie obserwacji, nastąpiła redukcja nasilenia objawów nosowych i ocznych względem wartości wyjściowych, jednak wyniki porównania RUPA vs LEVO wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami. Również z zakresu oceny stopnia drożności nosa (wskaźnik PNIF), w obu grupach obserwowano poprawę drożności nosa względem wartości początkowych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 20, Rysunek 4).

Tabela 20. Ocena nasilenia objawów ANN względem wartości wyjściowych dla porównania RUPA vs LEVO (Hanprasertpong 2016)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		LEVO		RUPA vs LEVO	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana nasilenia objawów nosowych ogółem							
T4NSS-24h	2	59	-3,23	64	-2,66	-0,93 [-1,72; -0,14] *	NS
	4		-3,75		-3,76	-0,35 [-1,14; 0,44] *	NS
Zmiana nasilenia objawów ocznych ogółem							
TOSS-24h	2	59	-1,04	64	-1,15	-0,54 [-1,07; -0,01] *	NS
	4		-1,24		-1,52	-0,37 [-0,80; 0,06] *	NS
Drożność nosa – wskaźnik PNIF							
PNIF [l/min]	2	59	1,78 (27,65)	64	7,81 (27,12)	-6,03 [-15,72; 3,66]	NS
	4		4,15 (25,5)		13,52 (30,48)	-9,37 [-19,27; 0,53]	NS

Populacja badania – przewlekły ANN ≥18 r.ż

* Porównanie wartości końcowych RUPA vs LEVO.

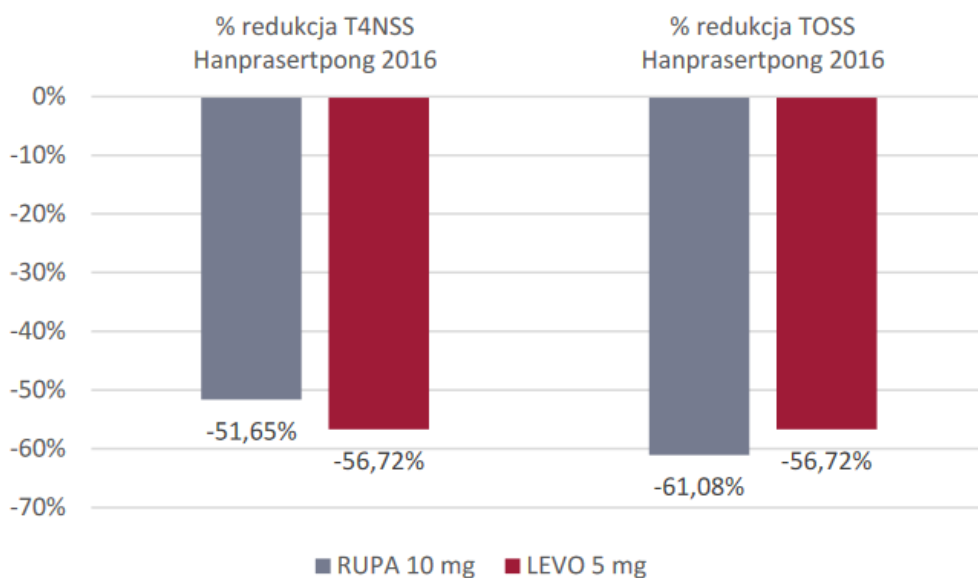
Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, CI – przedział ufności, MD – średnia różnica, NS – wynik nieistotny statystycznie, PER – całoroczny ANN, PNIF – nosowy szczytowy przepływ oddechowy, SD – odchylenie standardowe

Skale:

T_xNSS (ang. Total Nasal Symptom Score; gdzie x to liczba uwzględnionych objawów) – oceny nasilenia objawów nosowych ANN, punktacja skali 0 – 4, gdzie: 0 – brak; 1 – łagodne (okazjonalne, lecz niekłopotliwe); 2 – umiarkowane (często obecne i dokuczliwe); 3 – ciężkie (ciągle obecne i wpływające na pracę lub sen).

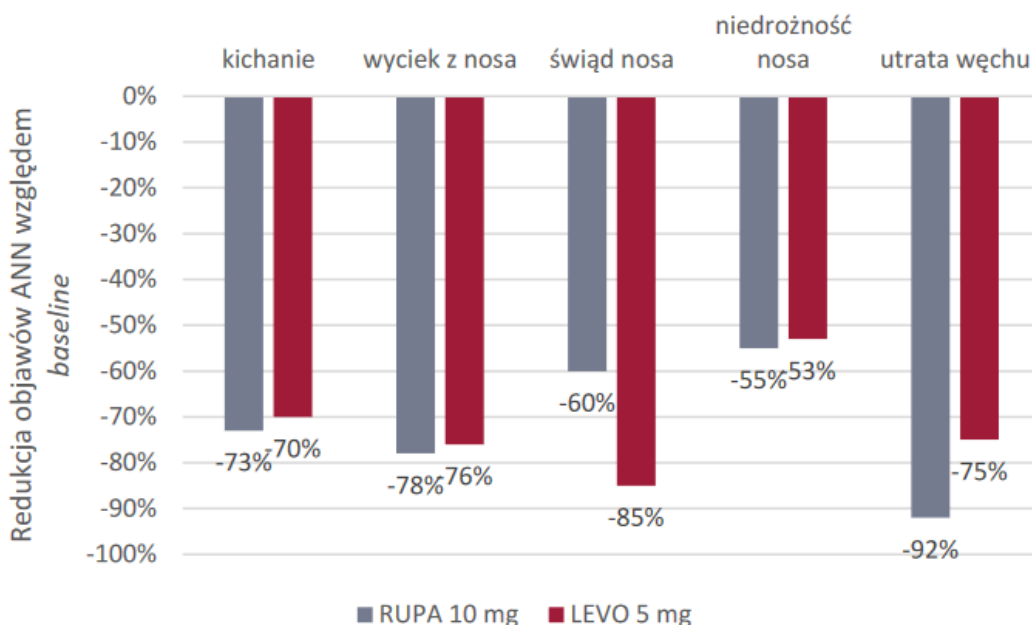
TOSS (ang. Total Ocular Symptom Score) – ocena nasilenia objawów ocznych, punktacja skali 0 – 4, jw.

W publikacji *Hanprasertpong 2016* wykazano, że obie terapie przyczyniły się do redukcji nasilenia w zakresie wszystkich analizowanych poszczególnych objawów ANN. Wynik dotyczący nasilenia kichania po 2 tygodniach leczenia był istotnie statystycznie lepszy w grupie RUPA w porównaniu z LEVO, w zakresie pozostałych objawów nie wskazano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki dot. zmiany nasilenia poszczególnych objawów ANN znajdują się w Tabeli 27. AKL wnioskodawcy na str. 59-60.



Rysunek 4. Redukcja % objawów ANN w badaniach porównujących RUPA vs LEVO (Hanprasertpong 2016)

W publikacji Reddy 2018 opisano populację z ANN (niezależnie od rodzaju) a ocena nasilenia obejmowała 5 objawów chorobowych. Zarówno RUPA jak i LEVO przyczyniły się do zmniejszenia nasilenia poszczególnych objawów ANN względem nasilenia początkowego. W 2-tygodniowej obserwacji redukcja nasilenia niedrożności nosa, wycieku z nosa oraz kichania była porównywalna w obu analizowanych grupach, poprawa w domenie utraty węchu była numerycznie większa w grupie leczonej RUPA w stosunku do poprawy uzyskanej w grupie LEVO, natomiast w domenie świądu nosa terapia RUPA skutkowała numerycznie mniejszą poprawą w stosunku do komparatora (rysunek poniżej). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i LEVO w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających poprawy w zakresie poszczególnych analizowanych objawów ANN. Szczegółowe wyniki dot. oceny nasilenia poszczególnych objawów ANN znajdują się w Tabeli 28. AKL wnioskodawcy na str. 61-62.



Rysunek 5. Redukcja objawów ANN dla porównania RUPA vs LEVO (Reddy 2018)

Odpowiedź na leczenie

W badaniu Hanprasertpong 2016 w populacji chorych z przewlekłym ANN odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako redukcja wyniku ogólnej oceny nasilenia objawów o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych, uzyskało 58%

pacjentów leczonych RUPA oraz 50% pacjentów leczonych LEVO. Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z ANN dla porównania RUPA vs LEVO (Hanprasertpong 2016)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
		RUPA	LEVO			
Odsetek pacjentów z redukcją TNSS $\geq 50\%$	4	34/59 (58)	32/64 (50)	1,15 [0,83; 1,60]	0,08 [-0,10; 0,25]	NS

Populacja - PAR ≥ 18 r.ż.
 Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, CI – przedział ufności, NS – wynik nieistotny statystycznie, PAR – przewlekły ANN, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne

Terapia ratunkowa

Częstość stosowania terapii ratunkowej w postaci irygacji nosa za pomocą soli fizjologicznej lub stosowania pseudoefedryny raportowana w badaniu *Hanprasertpong 2016* zmalała w obu grupach po 4 tygodniach w porównaniu do częstości raportowanej po 2 tygodniach leczenia. Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22. Średnia częstość stosowania terapii ratunkowej dla porównania RUPA vs LEVO (Hanprasertpong 2016)

Punkt końcowy	Rodzaj terapii ratunkowej	Obser. [tyg.]	RUPA		LEVO		RUPA vs LEVO	p
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Częstość przyjmowania terapii ratunkowej [liczba tabletek/osobę/2 tyg.]	Roztwór soli fizjologicznej	2	59	2,80 (5,15)	64	2,58 (4,48)	0,22 [-1,49; 1,93]	0,80
		4		1,81 (4,69)		2,33 (4,08)	-0,52 [-2,08; 1,04]	0,51
	Pseudoefedryna	2	59	0,76 (1,92)	64	1,44 (2,56)	-0,68 [-1,48; 0,12]	0,10
		4		0,49 (1,38)		0,98 (1,60)	-0,49 [-1,02; 0,04]	0,06

Populacja – PAR ≥ 18 r.ż.
 Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, CI – przedział ufności, MD – średnia różnica, PAR – przewlekły ANN, SD – odchylenie standardowe

Tabela 23. Odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową dla porównania RUPA vs LEVO (Hanprasertpong 2016)

Punkt końcowy	Rodzaj terapii ratunkowej	Obser. [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
			RUPA	LEVO			
Odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową	Roztwór soli fizjologicznej	2	28/59 (47)	26/64 (41)	1,17 [0,78; 1,74]	0,07 [-0,11; 0,24]	0,50
		4	14/59 (24)	24/64 (38)	0,63 [0,36; 1,10]	-0,14 [-0,30; 0,02]	0,14
	Pseudoefedryna	2	13/59 (22)	21/64 (33)	0,67 [0,37; 1,22]	-0,11 [-0,26; 0,05]	0,17
		4	12/59 (20)	21/64 (33)	0,62 [0,34; 1,15]	-0,12 [-0,28; 0,03]	0,16

Populacja - PAR ≥ 18 r.ż.
 Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, CI – przedział ufności, PAR – przewlekły ANN, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne

Parametry laboratoryjne

W badaniu *Hanprasertpong 2016* nie raportowano istotnej statystycznie redukcji liczby eozynofili w wymazie z nosa w stosunku do wartości początkowych w obrębie grup, a także między analizowanymi interwencjami (LEVO oraz RUPA).

W badaniu *Reddy 2018* zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i grupie LEVO odnotowano redukcję całkowitej liczby eozynofili we krwi oraz obniżenie stężenia przeciwciał IgE w stosunku do wartości początkowych. W badaniu nie podano informacji na temat wyniku porównania RUPA i LEVO, wnioskodawca odstąpił od wykonania obliczeń własnych w AKL z uwagi na znacznie różne wartości początkowe raportowane w grupie RUPA i LEVO.

Tabela 24. Ocena parametrów laboratoryjnych dla porównania RUPA vs LEVO

Punkt końcowy	Badanie (populacja)	Obser. [tyg.]	RUPA		LEVO		MD [95% CI]	p
			N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)		
Zmiana poziomu eozynofili								
Całkowita liczba eozynofili *	Reddy 2018 (ANN 15–45 lat)	2	25	-32	25	-17	bd**	bd
% eozynofili***	Hanprasertpong 2016 (PAR ≥18 r.ż.)	4	59	NS	64	NS	NS	NS
Zmiana stężenia IgE								
IgE w surowicy ** [IU/ml]	Reddy 2018 (ANN 15–45 lat)	2	25	-4	25	-3	bd	bd

* W badaniu nie podano informacji na temat rodzaju przedstawionej miary rozrzutu (SD/SE).
 ** Odstąpiono od obliczeń własnych ze względu na znaczne różnice w zakresie wartości początkowych w obrębie grup RUPA i LEVO.
 *** Odsetek eozynofili w cytogramie z wymazu z nosa na 200 komórek (eozynofili, bazofili, neutrofilii, makrofagów, limfocytów i komórek epitelium).
 Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, MD – średnia różnica, NS – wynik nieistotny statystycznie, PAR – przewlekły ANN, SD – odchylenie standardowe

iv. RUPA vs DES

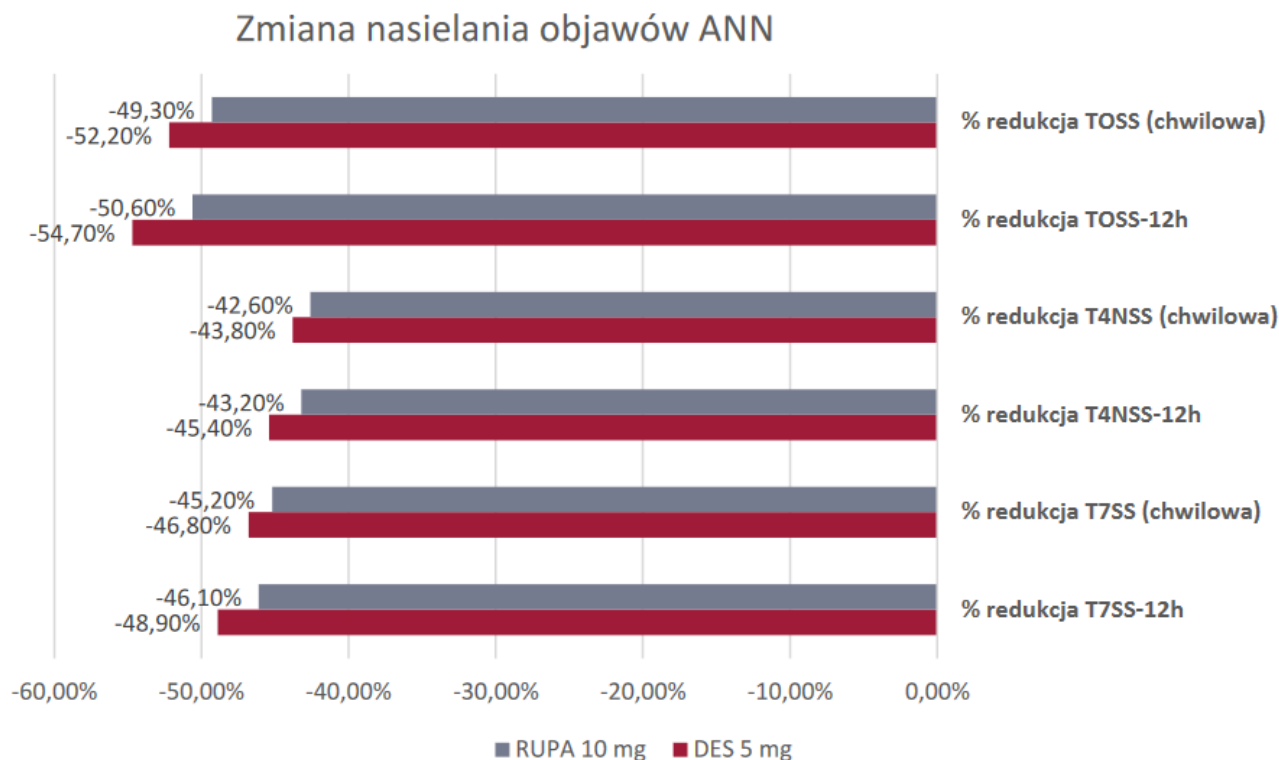
Ocena nasilenia objawów

Po 4 tygodniach leczenia obiema interwencjami obserwowano redukcję nasilenia objawów ANN ogółem względem wartości wyjściowej. Redukcja wyniosła 45,2–46,1% w grupie RUPA i 46,8–48,9% w grupie DES, w zależności od sposobu oceny objawów (chwilowej lub wstecznej 12-godzinnej odpowiednio, Rysunek 6). Podobne rezultaty obserwowano w odniesieniu do analizowanych objawów nosowych i ocznych ogółem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Tabela 25. Ocena nasilenia objawów ANN względem wartości wyjściowych dla porównania RUPA vs DES (Lukat 2013)

Punkt końcowy	RUPA		DES		RUPA vs DES	p
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana nasilenia objawów nosowych i nienosowych ogółem						
T7SS-12h	117	-6,35 (3,83)	117	-6,69 (3,89)	0,34 [-0,65; 1,33]	NS
T7SS (chwilowa)		-5,83 (3,93)		-5,94 (3,99)	0,11 [-0,90; 1,12]	NS
Zmiana nasilenia objawów nosowych ogółem						
T4NSS-12h	117	-3,69 (2,34)	117	-3,90 (2,43)	0,21 [-0,40; 0,82]	NS
T4NSS (chwilowa)		-3,42 (2,39)		-3,47 (2,41)	0,05 [-0,57; 0,67]	NS
Zmiana nasilenia objawów nienosowych ogółem						
TOSS-12h	117	-2,66 (1,66)	117	-2,79 (1,72)	0,13 [-0,30; 0,56]	NS
TOSS (chwilowa)		-2,41 (1,75)		-2,46 (1,86)	0,05 [-0,41; 0,51]	NS

Populacja badania – SAR >12 r.ż., okres obserwacji – 4 tygodnie
 Skróty: ANN – alergiczny nieżyt nosa, CI – przedział ufności, MD – średnia różnica, NS – wynik nieistotny statystycznie, SAR – sezonowy ANN, SD – odchylenie standardowe
 Skale:
 T(x)SS (ang. Total Symptom Score; gdzie x to liczba uwzględnionych objawów) – skala oceny nasilenia objawów ANN ogółem, gdzie: 0 – brak; 1 – łagodne (okazjonalne, lecz niekłopotliwe); 2 – umiarkowane (często obecne i dokuczliwe); 3 – ciężkie (ciągle obecne i wpływające na pracę lub sen).
 TxNSS (ang. Total Nasal Symptom Score; gdzie x to liczba uwzględnionych objawów) – oceny nasilenia objawów nosowych ANN, punktacja skali 0 – 4, jw.
 TOSS (ang. Total Ocular Symptom Score) – ocena nasilenia objawów ocznych, punktacja skali 0 – 4, jw.



Rysunek 6. Redukcja nasilenia objawów ANN (Lukat 2013)

Analiza poszczególnych objawów chorobowych wykazała, że obie terapie powodują redukcję nasilenia w zakresie wszystkich 7 analizowanych objawów względem wartości wyjściowych, dla żadnego objawu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki dot. zmiany nasilenia poszczególnych objawów ANN znajdują się w Tabeli 34. AKL wnioskodawcy na str. 69.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Lukat 2013* opisano, że ogólna odpowiedź na leczenie, zarówno w ocenie lekarza, jak i pacjenta była istotnie statystycznie wyższa dla obu terapii (RUPA i DES) względem placebo, jednak w pracy nie podano wartości liczbowych dla analizowanego punktu końcowego, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy porównawczej RUPA względem DES.

Ocena jakości życia

W publikacji *Lukat 2013* opisano, iż 4-tygodniowa terapia RUPA przyczynia się do poprawy w zakresie ograniczenia codziennych aktywności w porównaniu z placebo, oraz dla porównania DES vs placebo nie zaobserwowano takiej zależności. Jednakże w artykule nie przedstawiono wyniku liczbowego, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy porównawczej RUPA względem DES.

b. Pokrzywka

i. RUPA vs CET

Ocena aktywności pokrzywki

W badaniu *Dakhale 2013* w populacji dorosłych z przewlekłą pokrzywką spontaniczną poprawa aktywności choroby oceniana na podstawie ogólnego wskaźnika objawów pokrzywki (MTSS pokrzywki, tj. suma liczby bąbli pokrzywkowych – MNW, oraz nasilenia świądu – MPS) była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej RUPA w porównaniu z grupą leczoną CET zarówno po 3 jak i 6 tygodniach obserwacji. Analiza poszczególnych wskaźników aktywności choroby wykazała IS większą poprawę w grupie RUPA niż w grupie CET w zakresie: liczby bąbli, wielkości bąbli, nasilenie świądu (MPS), nasilenie rumienia (SIE) oraz wskaźnika liczby bąbli pokrzywkowych (MNW).

Zarówno w grupie RUPA jak i CET obserwowano również poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w odniesieniu do stopnia zajęcia skóry przez rumień (SESI) oraz oceny wpływu rumienia na sen (SIWS), różnica pomiędzy analizowanymi interwencjami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 26. Ocena aktywności pokrzywki względem wartości wyjściowych dla porównania RUPA vs CET (Dakhale 2013)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		CET		RUPA vs CET	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Ogólna ocena aktywności pokrzywki (MTSS pokrzywki) **	3	33	-4,29	31	-3,15	-1,19 [-1,80; -0,58] *	bd
	6		-4,44 (1,78)		-3,24 (1,79)	-1,20 [-2,08; -0,32]	<0,01
Wskaźnik liczby bąbli pokrzywkowych (MNW)	3	33	-2,10	31	-1,48	-0,63 [-0,97; -0,29] *	bd
	6		-2,15 (1,17)		-1,56 (1,05)	-0,59 [-1,13; -0,05]	<0,05
Wskaźnik nasilenia świądu (MPS)	3	33	-2,18	31	-1,66	-0,56 [-0,88; -0,24] *	bd
	6		-2,29 (0,96)		-1,68 (1,05)	-0,61 [-1,10; -0,12]	<0,05
Ocena nasilenia rumienia (SIE)	6	33	-1,18	31	-0,58	-0,56 [-1,00; -0,12] *	<0,05
Ocena wpływu rumienia na sen (SIWS)	6	33	-1,12	31	-0,87	-0,26 [-0,59; 0,07] *	0,24
Stopień zajęcia skóry przez rumień (SESI)	6	33	-1,30	31	-1,10	-0,16 [-0,54; 0,22] *	0,46
Liczba bąbli	6	33	-2,27	31	-1,61	-0,67 [-1,02; -0,32] *	<0,05
Wielkość bąbli [cm]	6	33	-1,30	31	-0,71	-0,52 [-0,95; -0,09] *	<0,05

Populacja badania – CSU ≥18 r.ż.

* Porównanie RUPA vs CET na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne wnioskodawcy)

** Średnia wyniku obejmującego sumę wskaźnika liczby bąbli (MNW) oraz średniego nasilenia świądu (MPS) ocenianych przez pacjenta
Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności, CSU – przewlekła pokrzywka spontaniczna, MD – średnia różnica, SD – odchylenie standardowe

Parametry laboratoryjne

W badaniu *Dakhale 2013* wyniki wskazują, że terapia RUPA przyczynia się do IS większej redukcji liczby eozynofili w porównaniu z terapią CET w 6-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 27. Udział eozynofili we krwi w stosunku do całkowitej liczby leukocytów dla porównania RUPA vs CET (Dakhale 2013)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		CET		RUPA vs CET	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Eozynofile [%]	6	33	-2,10	31	-1,12	-1,20 [-2,13; -0,27]	<0,05

Populacja badania – CSU ≥18 r.ż.

Porównanie RUPA vs CET na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne wnioskodawcy)

Skróty: CI – przedział ufności, CSU – przewlekła pokrzywka spontaniczna, MD – średnia różnica, SD – odchylenie standardowe

ii. RUPA vs LEVO

Ocena aktywności pokrzywki

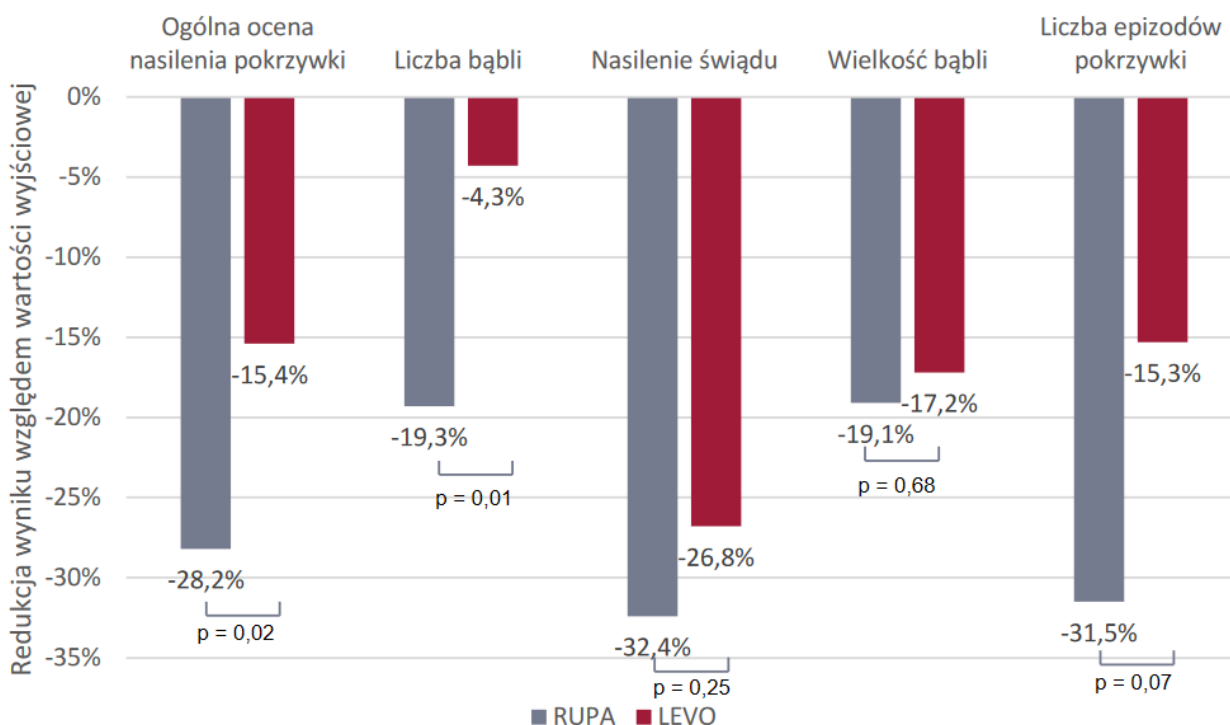
W badaniu *Maiti 2011* w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w 4-tygodniowej obserwacji poprawę całkowitego wyniku oceny aktywności pokrzywki raportowano u IS większego odsetka pacjentów w grupie leczonej RUPA niż w grupie LEVO (p=0,029).

Tabela 28. Odsetek pacjentów z poprawą oceny aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
	RUPA	LEVO			
% pacjentów z poprawą ogólnej aktywności pokrzywki	23/26 (88)	17/28 (61)	1,46 [1,05; 2,02]	4 [3; 17]	0,029

Populacja: CIU 12–60 r.ż.; okres obserwacji – 4 tyg.
 Skróty: CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne

Na ogólną ocenę aktywności pokrzywki w badaniu *Maiti 2011* składały się: liczbę oraz wielkość bąbli pokrzywkowych, nasilenie świądu oraz liczbę odrębnych epizodów pokrzywkowych. Ogólna ocena nasilenia pokrzywki względem wartości wyjściowych została IS bardziej zredukowana w grupie RUPA w porównaniu do grupy LEVO (-28,2% vs -15,4%, p=0,02). Obie badane interwencje przyczyniły się do obniżenia nasilenia poszczególnych punktów oceniających aktywność pokrzywki, IS różnicę większą poprawę w grupie RUPA w porównaniu do LEVO zaobserwowano w zakresie redukcji liczby bąbli pokrzywkowych (-19,3% vs -4,3%, p=0,01). Nie obserwowano istotnej różnicy w ocenie nasilenia świądu, wielkości bąbli i liczby epizodów pokrzywkowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli i rysunku poniżej.



Rysunek 7. Ocena aktywności pokrzywki dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011)

Tabela 29. Ocena aktywności pokrzywki względem wartości wyjściowych dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		LEVO		RUPA vs LEVO	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Ogólna ocena aktywności pokrzywki *	4	26	-2,20	28	-1,07	-0,25 [-1,05; 0,55]	0,02
Wskaźnik liczby bąbli pokrzywkowych			-0,35		-0,07	-0,11 [-0,40; 0,18]	0,01
Ocena stopnia nasilenia świądu			-0,81		-0,64	-0,06 [-0,33; 0,21]	0,25
Ocena wielkości bąbli pokrzywkowych			-0,39		-0,32	0,11 [-0,21; 0,43]	0,68
Liczba epizodów pokrzywki			-0,46		-0,18	0,00 [-0,38; 0,38]	0,07

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		LEVO		RUPA vs LEVO	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Populacja badania – CIU 12–60 r.ż. Porównanie RUPA vs LEVO na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne wnioskodawcy) * Ocena obejmuje liczbę oraz wielkość błędli pokrzywkowych, nasilenie świądu oraz liczbę odrębnych epizodów pokrzywkowych. Skróty: CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, MD – średnia różnica, NS – wynik nieistotny statystycznie, SD – odchylenie standardowe							

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Maiti 2011* ogólna odpowiedź na leczenie oceniona przez badacza po 4 tygodniach leczenia była IS większa w grupie leczonej RUPA w porównaniu z grupą LEVO (p=0,009).

Tabela 30. Odpowiedź na leczenie dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		LEVO		RUPA vs LEVO	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie	4	26	2,81 (1,1)	28	1,96 (1,2)	0,85 [0,24; 1,46]	0,009
Populacja badania – CIU 12–60 r.ż. Wyższy wynik oznacza większą poprawę. Skróty: CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, MD – średnia różnica, SD – odchylenie standardowe							

Ocena jakości życia

Jakość życia mierzona na podstawie zmiany wyniku kwestionariusza AEQLQ, uległa istotnej poprawie względem wartości początkowych zarówno wśród pacjentów leczonych RUPA, jak i LEVO. Autorzy publikacji opisują redukcję wyniku, świadcząca o poprawie parametru, na poziomie 27,3% u pacjentów leczonych RUPA, zaś u pacjentów leczonych LEVO 12,4%. Wyniki analizy przedstawionej przez autorów publikacji *Maiti 2011* wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść RUPA (p=0,006), natomiast obliczony przez wnioskodawcę przedział ufności wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy.

Tabela 31. Ocena jakości życia dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		LEVO		RUPA vs LEVO	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Jakość życia (AEQLQ)	4	26	-4,31	28	-1,72	-0,68 [-2,26; 0,90] *	0,006
Populacja badania – CIU 12–60 r.ż. *Porównanie RUPA vs LEVO na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne wnioskodawcy) Skróty: CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, MD – średnia różnica, SD – odchylenie standardowe Skale: AEQLQ – wynik w zakresie 0-30 pkt., 10 pytań o jednakowej wadze, gdzie: 1 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ)							

Istotną klinicznie poprawę wyniku AEQLQ o co najmniej 25% uzyskało 69% pacjentów leczonych RUPA w porównaniu z 21% chorych leczonych LEVO, obserwowana różnica była istotna statystycznie (p=0,001).

Tabela 32. Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą AEQLQ dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
	RUPA	LEVO			
% pacjentów z istotną klinicznie poprawą AEQLQ	18/26 (69)	6/28 (21)	3,23 [1,52; 6,87]	3 [2; 5]	0,001
Populacja: CIU 12–60 r.ż.; okres obserwacji – 4 tyg. Skróty: CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy podać interwencję, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub unknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich, RR – ryzyko względne Skale: AEQLQ – wynik w zakresie 0-30 pkt., 10 pytań o jednakowej wadze, gdzie: 1 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ)					

Parametry laboratoryjne

Dla obu analizowanych interwencji obserwowano redukcję poziomu eozynofilii (odsetek eozynofilii – DC-E, oraz całkowita liczba eozynofilii – AEC) a także stężenia IgE względem wartości początkowych, przy czym terapia RUPA przyczyniła się do IS większej redukcji tych parametrów w stosunku do wyniku uzyskanego w grupie leczonej LEVO.

Tabela 33. Ocena parametrów laboratoryjnych dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		LEVO		RUPA vs LEVO	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
% eozynofilii (DC-E)	4	26	-1,92	28	-0,79	-0,89 [-1,53; -0,25] *	0,027
Całkowita liczba eozynofilii (AEC)			-231		-82,5	-72,30 [-129,40; -15,20]	0,036
Stężenie IgE [IU/ml]			-48,4		-23,4	-41,90 [-72,39; -11,41]	0,024

Populacja badania – CIU 12–60 r.ż.
 *Porównanie RUPA vs LEVO na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne wnioskodawcy)
 Skróty: CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, MD – średnia różnica, SD – odchylenie standardowe

iii. RUPA vs DES

Ocena aktywności pokrzywki

W badaniu *Kolasani 2013* w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w 4-tygodniowej obserwacji zmniejszenie ogólnej oceny aktywności choroby raportowano zarówno u pacjentów leczonych RUPA, jak i DES. Redukcja wskaźnika aktywności choroby była IS większa w grupie leczonej RUPA i wynosiła 22,5% w porównaniu z 10,8% w grupie DES ($p < 0,001$).

Tabela 34. Ocena aktywności pokrzywki względem wartości wyjściowych dla porównania RUPA vs DES (Kolasani 2013)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		DES		RUPA vs DES	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Ogólna ocena aktywności pokrzywki	4	24	-1,67	23	-0,83	-1,09 [-2,13; -0,05] *	<0,001

Populacja badania – CIU 12–60 r.ż.
 *Porównanie RUPA vs DES na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne wnioskodawcy).
 Skróty: CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, MD – średnia różnica, SD – odchylenie standardowe

Ocena jakości życia

Jakość życia mierzona na podstawie zmiany wyniku kwestionariusza AEQLQ, uległa istotnej poprawie względem wartości początkowych po 4 tygodniach obserwacji zarówno wśród pacjentów leczonych RUPA, jak i DES. Redukcja wyniku, świadcząca o poprawie parametru, wynosiła 31% u pacjentów leczonych RUPA i była IS większa niż w grupie pacjentów leczonych DES 17,7% ($p = 0,007$).

Tabela 35. Ocena jakości życia dla porównania RUPA vs DES (Kolasani 2011)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		DES		RUPA vs DES	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Jakość życia (AEQLQ)	4	24	-3,64	23	-2,14	-1,87 [-3,15; -0,59] *	0,007

Populacja badania – CIU 12–60 r.ż.
 *Porównanie RUPA vs DES na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne wnioskodawcy)
 Skróty: CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, MD – średnia różnica, SD – odchylenie standardowe
 Skale:
 AEQLQ – wynik w zakresie 0-30 pkt., 10 pytań o jednakowej wadze, gdzie: 1 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ)

Parametry laboratoryjne

Dla obu analizowanych interwencji obserwowano redukcję poziomu eozynofilii (odsetek eozynofilii – DC-E, oraz całkowita liczba eozynofilii – AEC) a także stężenia IgE względem wartości początkowych. Jak raportują autorzy publikacji *Kolasani 2013* terapia RUPA przyczyniła się do IS większej redukcji tych parametrów w stosunku do wyniku uzyskanego w grupie leczonej LEVO.

Tabela 36. Ocena parametrów laboratoryjnych dla porównania RUPA vs DES (Kolasani 2011)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		DES		RUPA vs DES	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
% eozynofilii (DC-E)	4	24	-1,48	23	-0,55	-0,80 [-1,56; -0,04] *	0,019
Całkowita liczba eozynofilii (AEC)			-136		-54	-67,00 [-142,55; 8,55] *	<0,001
Stężenie IgE [IU/ml]			-43,7		-18,80	-26,40 [-62,28; 9,48] *	0,004

Populacja badania – CIU 12–60 r.ż.
 *Porównanie RUPA vs DES na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne wnioskodawcy)
 Skróty: CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, MD – średnia różnica, SD – odchylenie standardowe

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

a. Alergiczny nieżyt nosa

i. RUPA vs CET

W najdłuższym okresie obserwacji z odnalezionych badaniach, który wynosił 12-tygodni (*Fantin 2008*) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami RUPA i CET w odniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, w tym określonych jako ciężkie AEs (SAE). Również zdarzenia określone jako związane z leczeniem w 2-tygodniowej obserwacji (*Martinez-Cocera 2005*), występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do utraty z badania z powodu AEs (*Fantin 2008, Martinez-Cocera 2005*). W badaniu *Marmouz 2011* nie raportowano AEs zagrażających życiu w grupach leczonych RUPA lub CET.

Do najczęściej raportowanych AEs należały: ból głowy, senność oraz zmęczenie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń.

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs CET

Punkt końcowy	Badanie (populacja)	Obser. [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
			RUPA	CET			
AEs ogółem							
AEs ogółem	Fantin 2008 (PAR >12 r.ż.)	12	42/183 (23)	40/175 (23)	1,00 [0,69; 1,47]	0,001 [-0,09; 0,09]	0,82
AEs związane z leczeniem	Martinez-Cocera 2005 (SAR ≥12 r.ż.)	2	49/124 (40)	50/117 (43)	0,92 [0,68; 1,25]	-0,03 [-0,16; 0,09]	NS
SAE	Fantin 2008 (PAR >12 r.ż.)	12	0/183 (0)	1/175 (1)	0,32 [0,01; 7,73]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
AEs zagrażające życiu	Marmouz 2011 (PER ≥18 r.ż.)	4	0/65 (0)	0/66 (0)	0 vs 0	nd	bd
Utrata z badania z powodu AEs	Fantin 2008 (PAR >12 r.ż.)	12	2/183 (1)	5/175 (3)	0,38 [0,08; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
	Martinez-Cocera 2005 (SAR ≥12 r.ż.)	2	7/124 (6)	5/117 (4)	1,32 [0,43; 4,05]	0,01 [-0,04; 0,07]	bd
Szczegółowe AEs							
Ból głowy	Fantin 2008 (PAR >12 r.ż.)	12	53/183 (29)	50/175 (29)	1,01 [0,73; 1,40]	0,004 [-0,09; 0,10]	NS

Punkt końcowy	Badanie (populacja)	Obser. [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
			RUPA	CET			
	Marmouz 2011 (PER ≥18 r.ż.)	4	13/65 (20)	15/66 (23)	0,88 [0,46; 1,70]	-0,03 [-0,17; 0,11]	bd
	Martinez-Cocera 2005 (SAR ≥12 r.ż.)	2	19/124 (15)	23/117 (20)	0,78 [0,45; 1,35]	-0,04 [-0,14; 0,05]	NS
Senność	Fantin 2008 (PAR >12 r.ż.)	12	18/183 (10)	14/175 (8)	1,23 [0,63; 2,40]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS
	Marmouz 2011 (PER ≥18 r.ż.)	4	7/65 (11)	4/66 (6)	1,78 [0,55; 5,78]	0,05 [-0,05; 0,14]	bd
	Martinez-Cocera 2005 (SAR ≥12 r.ż.)	2	12/124 (9,6)	10/117 (8,5)	1,13 [0,51; 2,52]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Fantin 2008 (PAR >12 r.ż.)	12	11/183 (6)	16/175 (9)	0,66 [0,31; 1,38]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS
Zmęczenie/astenia	Marmouz 2011 (PER ≥18 r.ż.)	4	10/65 (15)	5/66 (8)	2,03 [0,73; 5,62]	0,08 [-0,03; 0,19]	bd
	Martinez-Cocera 2005 (SAR ≥12 r.ż.)	2	13/124 (10,5)	8/117 (6,8)	1,53 [0,66; 3,56]	0,04 [-0,03; 0,11]	NS
Ból brzucha	Marmouz 2011 (PER ≥18 r.ż.)	4	3/65 (5)	3/66 (5)	1,02 [0,21; 4,85]	0,001 [-0,07; 0,07]	bd
Ból pleców	Marmouz 2011 (PER ≥18 r.ż.)	4	3/65 (5)	3/66 (5)	1,02 [0,21; 4,85]	0,001 [-0,07; 0,07]	bd

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, NS – wynik nieistotny statystycznie, PAR – przewlekły ANN, PER – całoroczny ANN, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne, SAR – sezonowy ANN, SAE – poważne AEs

ii. RUPA vs LORA

Informację na temat AEs ogółem podano w jednym badaniu (*Saint-Martin 2004*), w którym to zdarzenia raportowano u porównywalnego odsetka pacjentów leczonych RUPA lub LORA, nie wykazano istotnych statystycznie różnic, ponadto w żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia SAE. AEs były przyczyną utraty z badania *Saint-Martin 2004* 4% pacjentów w grupie leczonej RUPA i 2% w grupie LORA, oraz po 1% w obu grupach w badaniu *Kowalski 2009* (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami).

Analiza poszczególnych AEs w badaniu *Kowalski 2009* wskazuje, że terapia RUPA może wiązać się z IS zwiększonym ryzykiem senności w stosunku do terapii LORA, ponadto u większego odsetka pacjentów leczonych RUPA raportowano zmęczenie oraz zapalenie gardła (wnioskodawca wskazuje te wyniki jako niepewny ze względu na szerokie przedziały ufności dla parametru RR, istotność wykazana tylko dla parametru bezwzględnego). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, senność, zmęczenie oraz astenia.

Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs LORA

Punkt końcowy	Badanie (populacja)	Obser. [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	p
			RUPA	LORA			
AEs ogółem							
AEs ogółem	Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	2	60/112 (54)	57/116 (49)	1,09 [0,85; 1,40]	0,04 [-0,09; 0,17]	NS
SAE	Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	2	0/112 (0)	0/116 (0)	0 vs 0	0 vs 0	NS
Utrata z badania z powodu AEs	Kowalski 2009 (PER ≥18 r.ż.)	4	1/73 (1) [senność]	1/70 (1) [świąd]	0,96 [0,06; 15,04]	-0,00 [-0,04; 0,04]	bd
	Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	2	5/112 (4)	2/116 (2)	2,59 [0,51; 13,07]	0,03 [-0,02; 0,07]	NS
Szczegółowe AEs							

Punkt końcowy	Badanie (populacja)	Obser. [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	P
			RUPA	LORA			
Ból głowy	Kowalski 2009 (PER ≥18 r.ż.)	4	14/73 (19)	12/70 (17)	1,12 [0,56; 2,25]	0,02 [-0,11; 0,15]	bd
	Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	2	16/112 (14)	14/116 (12)	1,18 [0,61; 2,31]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS
Senność	Kowalski 2009 (PER ≥18 r.ż.)	4	7/73 (10)	0/70 (0)	14,39 [0,84; 247,35]	NNH=10 [5; 40]	<0,05
	Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	2	14/112 (13)	9/116 (8)	1,61 [0,73; 3,57]	0,05 [-0,03; 0,13]	NS
Ból pleców	Kowalski 2009 (PER ≥18 r.ż.)	4	3/73 (4)	2/70 (3)	1,44 [0,25; 8,35]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
	Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	2	4/112 (4)	5/116 (4)	0,83 [0,23; 3,01]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS
Zmęczenie	Kowalski 2009 (PER ≥18 r.ż.)	4	9/73 (12)	2/70 (3)	4,32 [0,97; 19,27]	NNH = 10 [5; 102]	bd
Podwyższenie enzymów wątrobowych *	Kowalski 2009 (PER ≥18 r.ż.)	4	1/73 (1)	0/70 (0)	2,88 [0,12; 69,49]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Wydłużenie QTc>60ms w EKG	Kowalski 2009 (PER ≥18 r.ż.)	4	0/73 (0)	1/70 (1)	0,32 [0,01; 7,72]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Astenia	Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	2	12/112 (11)	7/116 (6)	1,78 [0,73; 4,35]	0,05 [-0,03; 0,12]	NS
Kaszel	Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	2	9/112 (8)	5/116 (4)	1,86 [0,64; 5,39]	0,04 [-0,03; 0,10]	NS
Suchość w ustach	Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	2	2/112 (2)	2/116 (2)	1,04 [0,15; 7,23]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Zapalenie gardła	Saint-Martin 2004 (SAR ≥12 r.ż.)	2	8/112 (7)	2/116 (2)	4,14 [0,90; 19,09]	NNH=18 [9; 1072]	NS

* Uznane za związane z leczeniem
Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, NNH – liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie, NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich, NS – wynik nieistotny statystycznie, PER – całoroczny ANN, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne, SAR – sezonowy ANN, SAE – poważne AEs

iii. RUPA vs LEVO

W badaniu *Reddy 2018* AEs ogółem występowały rzadziej u pacjentów leczonych RUPA w porównaniu z pacjentami przyjmującymi terapię LEVO, jednak różnicę odnotowano wyłącznie w miarach bezwzględnych. Z kolei w badaniu *Hanprasertpong 2016* AEs ogółem występowały u zbliżonego odsetka chorych leczonych RUPA i LEVO (nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami), u żadnego z pacjentów leczonych RUPA lub LEVO nie odnotowano SAE, ponadto zdarzenia niepożądane nie stanowiły przyczyny utraty z badania.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: senność, zmęczenie, suchość w ustach lub gardle, suchość oczu oraz zawroty głowy. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w grupie RUPA i LEVO, jedynie w badaniu *Reddy 2018* senność występowała rzadziej u chorych leczonych RUPA, jednak różnicę odnotowano wyłącznie w miarach bezwzględnych.

Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs LEVO

Punkt końcowy	Badanie	Obser. [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P
			RUPA	LEVO			
AEs ogółem							
AEs ogółem	Hanprasertpong 2016	4	48/59 (81)	49/64 (77)	1,06 [0,89; 1,28]	0,05 [-0,10; 0,19]	0,80
	Reddy 2018	2	5/25 (20)	12/25 (48)	0,42 [0,17; 1,01]	NNT = 4 [2; 35]	bd

Punkt końcowy	Badanie	Obser. [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			RUPA	LEVO			
Utrata z badania z powodu AEs	Hanprasertpong 2016	4	0/66 (0)	0/66 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
SAE	Hanprasertpong 2016	4	0/66 (0)	0/66 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Szczegółowe AEs							
Senność (drowsiness)	Reddy 2018	2	1/25 (4)	7/25 (28)	0,14 [0,02; 1,08]	NNT = 5 [3; 21]	bd
	Hanprasertpong 2016	4	22/59 (37)	22/64 (34)	1,08 [0,68; 1,74]	0,03 [-0,14; 0,20]	0,79
Senność (somnia)	Hanprasertpong 2016	4	37/59 (63)	36/64 (56)	1,11 [0,83; 1,49]	0,06 [-0,11; 0,24]	0,54
Ból głowy	Hanprasertpong 2016	4	5/59 (9)	5/64 (8)	1,08 [0,33; 3,56]	0,01 [-0,09; 0,10]	0,92
Zmęczenie	Hanprasertpong 2016	4	5/59 (9)	9/64 (14)	0,60 [0,21; 1,70]	-0,06 [-0,17; 0,06]	0,32
Suchość w gardle	Hanprasertpong 2016	4	29/59 (49)	37/64 (58)	0,85 [0,61; 1,19]	-0,09 [-0,26; 0,09]	0,29
Suchość w ustach i gardle	Reddy 2018	2	4/25 (16)	5/25 (20)	0,80 [0,24; 2,64]	-0,04 [-0,25; 0,17]	bd
Suchość oczu	Hanprasertpong 2016	4	13/59 (22)	15/64 (23)	0,94 [0,49; 1,81]	-0,01 [-0,16; 0,13]	0,81
Zamglone widzenie	Hanprasertpong 2016	4	1/59 (2)	3/64 (5)	0,36 [0,04; 3,38]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,34
Zawroty głowy	Hanprasertpong 2016	4	4/59 (7)	9/64 (14)	0,48 [0,16; 1,48]	-0,07 [-0,18; 0,03]	0,18
Astenia	Hanprasertpong 2016	4	1/59 (2)	3/64 (5)	0,36 [0,04; 3,38]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,34
Dezorientacja	Hanprasertpong 2016	4	2/59 (3)	1/64 (2)	2,17 [0,20; 23,31]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,52
Biegunka	Hanprasertpong 2016	4	0/59 (0)	2/64 (3)	0,22 [0,01; 4,42]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,17
Nudności	Hanprasertpong 2016	4	1/59 (2)	0/64 (0)	3,25 [0,13; 78,25]	0,02 [-0,03; 0,06]	0,30
Tachykardia	Hanprasertpong 2016	4	1/59 (2)	5/64 (8)	0,22 [0,03; 1,80]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,11
Dysuria	Hanprasertpong 2016	4	0/59 (0)	1/64 (2)	0,36 [0,01; 8,69]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,33

Populacja w badaniu Hanprasertpong 2016: PAR, ≥18 r.ż.; Reddy 2018: ANN, 15–45 lat.
 Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub unknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich, PAR – przewlekły ANN, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne, SAE – poważne AEs

iv. RUPA vs DES

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania *Lukat 2013*, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i DES w odniesieniu do częstości AEs ogółem, ani uznanych za związane z leczeniem. Nie raportowano wystąpienia SAE w żadnej z grup. Zdarzenia niepożądane stanowiły przyczynę utraty z badania u 2% i 3% pacjentów odpowiednio w grupach RUPA, i DES, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interwencjami. Najczęstszym AEs uznanych za związane z leczeniem była senność, która występowała z porównywalną częstością w obydwu grupach.

Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs DES (Lukat 2013)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
	RUPA	DES			
AEs ogółem	47/119(39)	44/118(37)	1,06[0,77; 1,46]	0,02[-0,10; 0,15]	NS
SAE	0/119 (0)	0/118 (0)	0 vs 0	0 vs 0	NS
Utrata z badania z powodu AEs	2/119 (2) **	3/118 (3) **	0,66 [0,11; 3,88]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
AE-DR	16/119 (13)	19/118 (16)	0,84 [0,45; 1,54]	-0,03 [-0,12; 0,06]	NS
Biegunka *	1/119 (1)	3/118 (3)	0,33 [0,03; 3,13]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS
Ból głowy *	2/119 (2)	5/118 (4)	0,40 [0,08; 2,00]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS
Senność *	10/119 (8)	7/118 (6)	1,42 [0,56; 3,60]	0,02 [-0,04; 0,09]	NS
Ból gardła *	0/119 (0)	2/118 (2)	0,20 [0,01; 4,09]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
	RUPA	DES			
Populacja: SAR >12 r.ż.; okres obserwacji – 4 tyg. * Uznane za związane z leczeniem **Na podstawie danych umieszczonych na wykresie obrazującym przepływ pacjentów. W publikacji w tabeli numer 3 autorzy podają, że utrata z powodu AEs wyniosła 0% w każdym z ramion. Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, AE-DR – AEs związane z leczeniem, ANN – alergiczny nieżyt nosa, bd – brak danych, CI – przedział ufności, NS – wynik nieistotny statystycznie, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne, SAR – sezonowy ANN, SAE – poważne AEs					

b. Pokrzywka

i. RUPA vs CET

Sedacja

Terapie w obu grupach przyczyniały się do numerycznego wzrostu nasilenia sedacji ocenianej w skali VAS względem wartości wyjściowych. Pacjenci leczeni RUPA raportowali IS mniejsze nasilenie sedacji w porównaniu z grupą leczoną CET.

Tabela 41. Ocena stopnia senności dla porównania RUPA vs CET (Dakhale 2013)

Punkt końcowy	Obser. [tyg.]	RUPA		CET		RUPA vs CET	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	
Sedacja (VAS)	6	33	0,58	31	2,64	-1,50 [-6,27; -3,27]	<0,01
Populacja badania – CSU ≥18 r.ż. Porównanie RUPA vs CET na podstawie wartości końcowych (obliczenia własne wnioskodawcy) Skróty: CI – przedział ufności, CSU – przewlekła pokrzywka spontaniczna, MD – średnia różnica, SD – odchylenie standardowe, VAS (ang. visual analog scale) – skala wzrokowo-analogowa							

Zdarzenia niepożądane

W 6-tygodniowym okresie obserwacji w badaniu *Dakhale 2013*, AEs ogółem raportowano u mniejszego odsetka pacjentów leczonych RUPA w porównaniu z CET, niemniej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami. Również w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych AEs nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Najczęściej występującym AEs była senność, którą raportowano u 12% i 26% odpowiednio w grupie leczonej RUPA i CET.

Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs CET (Dakhale 2013)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
	RUPA	CET			
AEs ogółem	7/33 (21)	12/31 (39)	0,55 [0,25; 1,21]	-0,17 [-0,40; 0,05]	NS
Ból głowy	2/33 (6)	2/31 (6)	0,94 [0,14; 6,27]	-0,004 [-0,12; 0,11]	bd
Podrażnienie żołądka	0/33 (0)	1/31 (3)	0,31 [0,01; 7,42]	-0,03 [-0,12; 0,05]	bd
Suchość w ustach	1/33 (3)	1/31 (3)	0,94 [0,06; 14,38]	-0,002 [-0,09; 0,08]	bd
Senność	4/33 (12)	8/31 (26)	0,47 [0,16; 1,40]	-0,14 [-0,33; 0,05]	bd
Populacja: CSU >18 r.ż.; okres obserwacji – 6 tyg. Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, bd – brak danych, CI – przedział ufności, CSU – przewlekła pokrzywka spontaniczna, NS – wynk nieistotny statystycznie, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne					

ii. RUPA vs LEVO

W badaniu *Maiti 2011* po 4-tygodniowym okresie obserwacji AEs ogółem wystąpiły u 23% i 29% pacjentów leczonych odpowiednio RUPA i LEVO. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy RUPA i LEVO zarówno w odniesieniu do AEs ogółem jak i poszczególnych zdarzeń. Najczęściej występującym AEs była senność, którą raportowano u 12% i 18% pacjentów odpowiednio w grupach RUPA i LEVO.

Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs LEVO (Maiti 2011)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
	RUPA	LEVO			
AEs ogółem	6/26 (23,1)	8/28 (28,6)	0,81 [0,32; 2,01]	-0,05 [-0,29; 0,18]	0,76
Utrata z badania z powodu AEs	0/26 (0)	0/28 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Senność (drowsiness)	3/26(12)	5/28(18)	0,65 [0,17; 2,44]	-0,06 [-0,25; 0,12]	bd
Ból głowy	1/26(4)	0/28 (0)	3,22 [0,14; 75,75]	0,04 [-0,06; 0,14]	bd
Suchość w ustach	2/26(8)	1/28(4)	2,15 [0,21; 22,37]	0,04 [-0,08; 0,16]	bd
Podrażnienie żołądka	0/26 (0)	2/28(7)	0,21 [0,01; 4,28]	-0,07 [-0,19; 0,04]	bd

Populacja badania – CIU 12–60 r.ż.; okres obserwacji – 4 tyg.
Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, bd – brak danych, CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne

iii. RUPA vs DES

W badaniu *Kolasani 2011* w 4-tygodniowym okresie obserwacji AEs ogółem wystąpiły u 11% i 18% pacjentów leczonych odpowiednio RUPA i DES. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy RUPA i DES zarówno w odniesieniu do AEs ogółem jak i poszczególnych zdarzeń. Najczęściej występującym AE były zawroty głowy, które wystąpiły u 11% i 7% chorych leczonych odpowiednio RUPA i DES.

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa dla porównania RUPA vs DES (Kolasani 2011)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
	RUPA	DES			
AEs ogółem	3/28 (11)	5/28 (18)	0,60 [0,16; 2,27]	-0,07 [-0,25; 0,11]	0,85
Zawroty głowy	3/28 (11)	2/28 (7)	1,50 [0,27; 8,30]	0,04 [-0,11; 0,18]	bd
Ból głowy	0/28 (0)	1/28 (4)	0,33 [0,01; 7,85]	-0,04 [-0,13; 0,06]	bd
Podrażnienie żołądka	0/28 (0)	1/28 (4)	0,33 [0,01; 7,85]	-0,04 [-0,13; 0,06]	bd
Suchość w ustach	0/28 (0)	1/28 (4)	0,33 [0,01; 7,85]	-0,04 [-0,13; 0,06]	bd

Populacja badania – CIU 12–60 r.ż.; okres obserwacji – 4 tyg.
W badaniu nie podano liczby pacjentów analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa. Założono, że wyniki przedstawione są w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (N=28). Wartości procentowe podane przez autorów publikacji (10,9% w grupie RUPA i 21,4% w grupie DES) nie pokrywają się z podaną liczbą pacjentów doświadczających AEs.
Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, bd – brak danych, CI – przedział ufności, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli publikację *Marmouz F, Giralt J, Izquierdo I. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Corrigendum]. J Asthma Allergy. 2015;8:135-137* <https://doi.org/10.2147/JAA.S100411>.

Wnioskodawca uwzględnił powyższą publikację w ramach uzupełnienia analizy klinicznej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W dniach 03-04.03.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rupatadyny.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa według ChPL Rupaller:

Zgodnie z ChPL Rupaller działaniami niepożądanymi występującymi często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) były: senność, ból głowy, zawroty głowy (zaburzenia układu nerwowego); suchość w jamie ustnej (zaburzenia żołądka i jelit); zmęczenie, astenia (zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania).

Najważniejsze ostrzeżenia wg ChPL Rupaller:

Nie zaleca się podawania rupertadyny z sokiem grejpfrutowym. Należy unikać jednoczesnego stosowania rupertadyny z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, a podczas równoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 należy zachować ostrożność. Niemniej jednak, rupertadynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, u pacjentów z niewyrównaną hipokaliemią, u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia arytmii, takimi jak: klinicznie znacząca bradykardia, ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Rupertadynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starsi). Ze względu na zawartość laktozy jednowodnej w tym produkcie leczniczym, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.3. Komentarz Agencji

Porównanie rupertadyny z przyjętymi technologiami alternatywnymi dokonano w porównaniach bezpośrednich na podstawie odnalezionych badań randomizowanych. Nie odnaleziono żadnego badania porównującego RUPA z LORA w populacji chorych z pokrzywką. Nie przeprowadzono kumulacji ilościowej wyników dla ANN ze względu na heterogeniczność zidentyfikowanych badań, różniły się od siebie m.in. różnymi typami ANN kwalifikującymi do uczestnictwa (sezonowy lub całoroczny lub przewlekły ANN), zróżnicowaniem ocenianych punktów końcowych (np. ilością ocenianych objawów) czy czasem leczenia. Należy mieć również na uwadze, że badania włączone do AKL dotyczące populacji chorych z pokrzywką, oraz badania dot. porównania RUPA vs LEVO w populacji ANN został ocenione jako obciążone wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Collaboration.

We włączonych do AKL wnioskodawcy przeglądach systematycznych wnioskowano, że RUPA jest istotnie skuteczniejsza w zmniejszeniu ogólnej aktywności pokrzywki i ANN niż placebo, natomiast w porównaniu RUPA do przyjętych w AKL komparatorów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznych różnic między interwencjami. Ocena pewności przeglądu w skali AMSTAR II została oceniona na wysoką jedynie dla publikacji *Sharma 2017*, w pozostałych pewność oceniono na niską lub krytycznie niską.

Wyniki AKL wnioskodawcy i opisanych publikacji przeglądowych dla ANN są zbieżne, tj. nie wskazano na istotne statystycznie różnice między RUPA i komparatorami (CET, LORA, LEVO, DES) w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji. Tabelaryczne podsumowanie wyników (wskazanych przez wnioskodawcę jako najważniejsze) w populacji pacjentów z ANN znajduje się w *Tabeli 54* AKL na str. 90.

W przypadku pokrzywki AKL wnioskodawcy wskazała na IS przewagę RUPA w bezpośrednim porównaniu z komparatorami w większości punktów końcowych (wskazanych przez wnioskodawcę jako najważniejsze) dot. skuteczności ocenianych w badaniach. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania w pokrzywce w AKL nie wskazywały na istotne statystycznie różnice między interwencjami. Jednakże, opisane przez wnioskodawcę przeglądy systematyczne wskazują raczej na brak istotnych różnic w skuteczności między RUPA a innymi LPH w populacji chorych z pokrzywką (*Phinyo 2020*). Różnica ta prawdopodobnie wynika z zastosowania w przeglądzie pośredniego porównania przy pomocy analizy sieciowej danych, która włączała od 15 do 21 badań dla 8 – 11 równych interwencji (zależnie od ocenianego punktu końcowego). Publikacje *Phinyo 2020* w AKL oceniono na przegląd o niskiej pewności w skali AMSTAR II.

Tabelaryczne podsumowanie najważniejszych wskazanych przez wnioskodawcę wyników w populacji pacjentów z pokrzywką znajduje się w *Tabeli 55* AKL na str. 92.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wniosków z przeglądów systematycznych przedstawionych przez wnioskodawcę w AKL. Szczegółowy opis opracowań wtórnych znajduje się w *Rozdziale 7*. AKL wnioskodawcy na str. 85 – 88. Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych przeglądów systematycznych.

Tabela 45. Podsumowanie wyników/wniosków z opublikowanych przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę

Autor, rok (ocena wnioskodawcy)	Wnioski
Phinyo 2020	Populacja docelowa: Pacjenci w wieku powyżej 12 lat z CSU/CIU Typ analizy i metodyka włączonych badań: analiza ilościowa badań RCT

<p>(ocena w skali AMSTAR II: niska)</p>	<p>Punkty końcowe: Zmiana wyniku dot. ogólnej aktywności pokrzywki w porównaniu z wartościami wyjściowymi, zmiana nasilenia świądu, zmiana liczby pęcherzy pokrzywkowych.</p> <p>Wnioski: W odniesieniu do zmiany wyniku dotyczącego ogólnej aktywności pokrzywki wszystkie oceniane terapie były lepsze od PLC. Wyniki porównania pośredniego w oparciu o wskaźnik SUCRA wykazują, że RUPA jest równie skuteczna w zmniejszeniu ogólnej aktywności choroby co bilastyna. Opcjami terapeutycznymi skuteczniejszymi od RUPA były olopatadyna, feksofenadyna i mizolastyna zaś mniej skutecznymi LEVO, DES, emedastyna, LORA i CET. Zmiany te nie były istotne statystycznie.</p> <p>W odniesieniu do zmiany nasilenia świądu oraz zmniejszenia liczby bąbli pokrzywkowych najskuteczniejszą opcją u pacjentów z pokrzywką jest OLO, na drugim miejscu pod względem skuteczności jest RUPA a opcje mniej skuteczne to bilastyna, LEVO, DES, feksofenadyna, CET. Zmiany te również nie były istotne statystycznie.</p>
<p>Snidvongs 2017</p> <p>(ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska)</p>	<p>Populacja docelowa: pacjenci ze wskazaniami do stosowania LPH i osoby zdrowe</p> <p>Typ analizy i metodyka włączonych badań: analiza ilościowa badań RCT</p> <p>Punkty końcowe: sedacja</p> <p>Wnioski: Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy dla porównania LEVO vs RUPA w odniesieniu do efektu sedatywnego (RR = 1,47; 95%CI: [0,14; 15,72]). W przeglądzie uwzględniono badania dotyczące różnych dawek RUPA i skumulowano je bez względu na dawkę. Tyko w jednym badaniu oceniono interwencję w dawce 10 mg, w pozostałych dwóch badaniach podawano dawkę 20 mg lub nie raportowano dawki substancji leczniczej.</p>
<p>Sharma 2015</p> <p>(ocena w skali AMSTAR II: wysoka)</p>	<p>Populacja docelowa: pacjenci z przewlekłą pokrzywką</p> <p>Typ analizy i metodyka włączonych badań: analiza ilościowa badań RCT</p> <p>Punkty końcowe: Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów pokrzywki, odsetek pacjentów z dobrą odpowiedzią na LPH, odsetek pacjentów z poprawą jakości życia \geq 50%, profil bezpieczeństwa, nawrót choroby</p> <p>Wnioski: Podawanie RUPA w porównaniu z placebo wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem pozytywnej odpowiedzi na leczenie pacjentów z pokrzywką (RR = 1,35; 95%CI: [1,03; 1,77], wyn k skumulowany dla dawki 10 mg oraz 20 mg). W przeglądzie nie podano wyników dla porównania RUPA względem aktywnych komparatorów.</p>
<p>Compalati 2013</p> <p>(ocena w skali AMSTAR II: niska)</p>	<p>Populacja docelowa: pacjenci z ANN</p> <p>Typ analizy i metodyka włączonych badań: analiza ilościowa badań RCT</p> <p>Punkty końcowe: Ogólne objawy alergii, objawy kliniczne dot. nosa; objawy kliniczne dot. oczu; zdarzenia niepożądane, satysfakcja pacjenta</p> <p>Wnioski: Synteza ilościowa wyników badań RCT wskazuje, że RUPA jest skuteczniejsza od placebo w redukcji nasilenia objawów ANN ogółem, jak również objawów nosowych ogółem (oraz każdego z symptomów ocenianych osobno) czy objawów ocznych ogółem. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy RUPA a placebo (nie wykazano istotnej statystycznie różnicy OR = 1,23 95%CI: [0,95; 1,59]). W przeglądzie nie przedstawiono wyników porównania RUPA względem aktywnych komparatorów.</p>
<p>Yanai 2012</p> <p>(ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska)</p>	<p>Populacja docelowa: pacjenci z ANN oraz z pokrzywką</p> <p>Typ analizy i metodyka włączonych badań: analiza jakościowa badań RCT i nRCT</p> <p>Punkty końcowe: bezpieczeństwo</p> <p>Wnioski: Pacjenci, przyjmujący LPH-II stosunkowo rzadko zgłaszają zdarzenia niepożądane, nawet w przypadku długotrwałego leczenia, a ich nasilenie jest zwykle łagodne.</p> <p>Feksofenadyna oraz LEVO w znikomym stopniu wpływały na upośledzenie sprawności kognitywnej i psychomotorycznej, niewielki wpływ obserwowano również w doniesieniu do DES i CET, z kolei RUPA oraz LORA charakteryzowały się łagodnym/ umiarkowanym wpływem. DES, będąca aktywnym metabolitem LORA i RUPA, wykazywała aktywność antycholinergiczną.</p>
<p>Katiyar 2009</p> <p>(ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska)</p>	<p>Populacja docelowa: pacjenci z ANN</p> <p>Typ analizy i metodyka włączonych badań: analiza jakościowa badań RCT i nRCT</p> <p>Punkty końcowe: Ocena nasilenia objawów ANN ogółem (mDTSS) oraz poszczególnych objawów ANN (DSS), Pdm_{max1}</p> <p>Wnioski: RUPA w dawce 10 oraz 20 mg/d wykazuje większą skuteczność w łagodzeniu objawów ANN w porównaniu z PLC i jest co najmniej równie skuteczna jak ebastyna, CET, LORA i DES. RUPA charakteryzuje się ponadto szybszym działaniem terapeutycznym w stosunku do CET. Dodatkowo RUPA posiada zadowalający profil bezpieczeństwa, bez działania arytmogennego. Wykazano, że terapia RUPA może być w sposób bezpieczny stosowana przez co najmniej rok. Częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna z częstością raportowaną dla komparatorów.</p>
<p>Keam 2007</p> <p>(ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska)</p>	<p>Populacja docelowa: pacjenci z ANN oraz pacjenci z pokrzywką</p> <p>Typ analizy i metodyka włączonych badań: analiza jakościowa badań RCT i nRCT</p> <p>Punkty końcowe: Maksymalna oraz średnia wartość DSS oraz DTSS, mTCSS, MPS, MNW, średnia liczba pęcherzy; MTSS</p> <p>Wnioski: Wśród pacjentów z ANN, RUPA w dawce 10 lub 20 mg/d była równie skuteczna jak LORA oraz CET w dawce 10 mg/d, i co najmniej równie skuteczna jak ebastyna w dawce 10 mg/d.</p>

	<p>W oparciu o wyniki badań porównujących RUPA względem placebo, wnioskuje się że RUPA jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem w terapii pacjentów z pokrzywką.</p> <p>U pacjentów leczonych RUPA nie obserwuje się istotnego wpływu na funkcje poznawcze, psychomotoryczne lub na układ sercowo-naczyniowy.</p>
<p><u>Skróty:</u> ANN – alergiczny nieżyt nosa, CIU – przewlekła pokrzywka idiopatyczna, CET – cetyryzyna, CSU – przewlekła pokrzywka spontaniczna, DES – desloratadyna, DSS – dzienna ocena nasilenia objawu, LEVO – lewocetyryzyna, LORA – loratadyna, LPH – lek przeciwhistaminowy, MNW – średnia liczba bąbli pokrzywkowych, MPS – średnie nasilenie świądu, MTSS – średnia ocena nasilenia objawów choroby, RUPA – rupertadyna,</p>	

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy była ocena opłacalności w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Rupaller w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) w ramach wykazu leków refundowanych.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona została jako analiza minimalizacji kosztów (CMA, *Cost-Minimisation Analysis*) z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta). Przyjęto [redacted] terapii z zastosowaniem preparatu Rupaller oraz komparatorów: cetyryzyny, desloratadyny, lewocetyryzyny oraz loratadyny. W ramach CMA uwzględniono wyłącznie koszty leków. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wybór opakowania oraz koszt jednostkowy substancji czynnych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej wykazano brak różnic pomiędzy rupatadyną a jej komparatorami w leczeniu objawowym alergicznego nieżyty nosa. Na podstawie dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rupatadyny w terapii pokrzywki wnioskowano o przewadze interwencji ocenianej w porównaniu z cetyryzyną i desloratadyną, jednak zaznaczono, że wiarygodność przeprowadzonego porównania w tym wskazaniu jest ograniczona.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono obliczenia ilorazów kosztu stosowania poszczególnych technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących daną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia. Wskazane współczynniki kosztów-efektywności (Cost-effectiveness ratio, CER) określono przy założeniu, że terapia z wykorzystaniem dowolnego z uwzględnionych w opracowaniu preparatów wiąże się z efektem w postaci [redacted], co odpowiada bezpośrednio długości horyzontu analizy ekonomicznej.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty preparatów przeciwhistaminowych.

Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy CMA nie dyskontowano efektów i kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej (CMA).

Parametr (na pacjenta)	Rupaller	Cetyryzyna	Desloratadyna	Lewocetyryzyna	Loratadyna
Perspektywa NFZ					
Koszt leczenia ([redacted] terapii) [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr (na pacjenta)	Rupaller	Cetyryzyna	Desloratadyna	Lewocetyryzyna	Loratydyna
Koszt inkrementalny [zł]	↓	■	■	■	■
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)					
Koszt leczenia (■ terapii) [zł]	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	↓	■	■	■	■

Dodatkowo oszacowano w analizie wnioskodawcy wartości CER dla terapii z zastosowaniem preparatu Rupaller, które wynoszą ■ w przypadku analizy z perspektywy wspólnej.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (AW) dla 3 wariantów w zależności od zmienności następujących parametrów:

- parametr kosztowy: wybór opakowania limitowego (wariant B),
- koszt jednostkowy substancji czynnych (średni, minimalny, maksymalny) – (wariant C)

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Poniżej przedstawiono parametry testowane w ramach AW.

Tabela 47. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości – źródło: AE wnioskodawcy; pozostałe wyniki są w AE wnioskodawcy w aneksie A.1, w tabeli 58, na stronie 75.

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach
Preparat wyznaczający podstawę limitu w scenariuszu nowym	Wariant B0	■
	Wariant B1	■
Koszt jednostkowy substancji czynnych w CMA	Wariant C0	Koszt średni
	Wariant C1	Koszt minimalny
	Wariant C2	Koszt maksymalny

Perspektywa NFZ

Ze względu na fakt, że odpłatność NFZ w grupie limitowej 207.1 ustalana jest na podstawie limitu wspólnego dla całej grupy, modyfikacja parametrów wejściowych ma ograniczone znaczenie dla wyników z perspektywy NFZ.

Perspektywa wspólna

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	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	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	nd	Z uwagi na brak wyników AKL świadczących o wyższej skuteczności i bezpieczeństwie technologii wnioskowanej względem komparatora, jako technikę analityczną przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, ze względu na okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji, wnioskodawca przeprowadził również analizę ilorazu kosztów i efektów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	nd	Nie wykazano skuteczności technologii wnioskowanej względem komparatora, aczkolwiek poprawny przegląd systematyczny został przeprowadzony.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto [] horyzont czasowy. Przyjęcie tak krótkiego horyzontu czasowego w obliczu założenia o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych technologii nie wpływa na wyniki analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Analiza została przeprowadzona techniką CMA..
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Ze względu na przyjęcie [] horyzontu czasowego, nie przeprowadzono dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Analiza została przeprowadzona techniką CMA.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Analiza została przeprowadzona techniką CMA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową (scenariuszową) analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na przewagę Rupalleru nad komparatorami: cetyryzyną, desloratadyną, lewocetyryzyną i loratadyną, przedłożona analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Przyjęty w analizie horyzont czasowy obejmował [REDAKTOWANE], co uznano za wystarczające założenie. Cena zbytu netto produktu leczniczego Rupaller, dla którego koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania obliczono względem średniego kosztu dawki dobowej z obwieszczenia MZ ważonej historycznym zużyciem tych leków (do roku 2019) wraz z uwzględnieniem opakowań o najniższym i najwyższym koszcie za jednostkę leku. Dodatkowo wprowadzono rozróżnienie na koszt 1 dawki desloratadyny z uwzględnieniem podziału na dawkę stosowaną w populacji dzieci do 12 r.ż (tabletki a 2,5 mg) i dawkę stosowaną w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Rupaller tj. osób od 12 r.ż. (5 mg).

Wnioskodawca jako ograniczenie analizy ekonomicznej wskazał wyraźne zróżnicowanie w cenach za dawkę dostępnych preparatów. Zaznaczył jednocześnie, że odpłatność NFZ regulowana jest w oparciu o ustalony stały limit za jednostkę leku i ewentualny brak adekwatności przeprowadzonej analizy udziałów poszczególnych produktów w zakresie wszystkich preparatów z daną cząsteczką ma marginalne znaczenie dla wyników z perspektywy NFZ. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe porównania w których koszt jednostkowy poszczególnych substancji określony był w oparciu o opakowania, w przypadku których koszt jednostkowy danej substancji był odpowiednio najniższy i najwyższy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe uznano za prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W analizach wnioskodawcy wykorzystano dane kosztowe pochodzące z Obwieszczenia MZ z dnia 21.10.2020 r. Aktualnie obowiązuje Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r. W obwieszczeniu tym nastąpiły zmiany dotyczące cen niektórych preparatów desloratadyny oraz lewocetyryzyny. Zmiany te nie obejmują wysokości limitu finansowania, lecz dotyczą urzędowej ceny zbytu, które w aktualnym obwieszczeniu są nieco niższe.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji wewnętrznej ani zewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu Z uwagi na przyjętą technikę analityczną oraz nieuwzględnienie danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa, możliwe jest odstępianie od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

W ramach oceny konwergencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji w tym zakresie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała poważnych ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analitycy Agencji dokonali obliczeń związanych ze zmianami w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. Zmiany te dotyczyły zmniejszenia kosztów niektórych preparatów desloratadyny oraz lewocetyryzyny. Obliczenia z uwzględnieniem aktualnych cen przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, po uwzględnieniu cen z aktualnego obwieszczenia MZ (18.02.2021 r.)

[REDAKTED]	[REDAKTED]		[REDAKTED]		[REDAKTED]	[REDAKTED]		[REDAKTED]	
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]		[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]			[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]		
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji różnice w kosztach miesięcznej terapii, wartości CER oraz ceny progowe dotyczą tylko perspektywy wspólnej dla desloratadyny oraz lewocetyryzyny po wprowadzeniu zmian zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ. Pozostałe wyniki pozostały bez zmian.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę w [REDAKTED] horyzoncie czasowym wykazała, [REDAKTED]

Zastosowana technika analityczna nie budzi zastrzeżeń analityków Agencji, a wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, testując wpływ większości niepewnych założeń na wyniki analizy.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych, które spełniałyby kryteria włączenia.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

„Określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Rupaller w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) w ramach wykazu leków refundowanych.”

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (pacjent+NFZ)

Horizont czasowy

2-letni horyzont czasowy (lata 2021-2022)

Kluczowe założenia

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych i młodzież w wieku powyżej 12 roku życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – zakłada, że produkt leczniczy Rupaller nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- **Scenariusz nowy** – zakłada, że:
 - produkt leczniczy Rupaller jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, przy poziomie odpłatności wynoszącym 30% w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 – *Leki przeciw histaminowe dostosowania doustnego -stałe postacie farmaceutyczne*.
 - produkt leczniczy Rupaller przejmuje udziały w rynku proporcjonalnie od aktualnie refundowanych preparatów z grupy limitowej 207.1 – *Leki przeciw histaminowe dostosowania doustnego -stałe postacie farmaceutyczne*, a także obecnie stosowanych leków rupaatadyny finansowanych przez pacjentów w całości w przedmiotowym wskazaniu. Jednocześnie wnioskodawca założył, że dostępność refundowanego preparatu rupaatadyny nie wpłynie na zużycie innych niż rupaatadyny nierefundowanych leków przeciwhistaminowych.
 - łączne rozpowszechnienie rupaatadyny w grupie 207.1 – *Leki przeciw histaminowe dostosowania doustnego -stałe postacie farmaceutyczne* odpowiada średniemu rozpowszechnieniu poprzednio obejmowanych refundacją substancji z tej grupy, przy uwzględnieniu zasady proporcjonalnego zastępowania aktualnie finansowanych leków przeciwhistaminowych, tj. [] w 1 roku refundacji i [] w 2 roku refundacji. Rozpowszechnienie przyjęte przez wnioskodawcę dla produktu Rupaller w obrębie rupaatadyny wynosi odpowiednio [] w 1 roku refundacji i [] w 2 roku refundacji, a w obrębie refundowanych preparatów odpowiednio []

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- prognoz zużycia rupaatadyny:
 - wariant A: prognoza zużycia nierefundowanych preparatów – rupaatadyny (podstawowa, minimalna, maksymalna),
- kosztowych: wybór opakowania limitowego (wariant B).

Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w dokumencie dot. AE i AWB wnioskodawcy w Aneksie A.1.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja i dane sprzedażowe

Wnioskodawca przeprowadził analizę danych epidemiologicznych. W toku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 2 główne opracowania epidemiologiczne, tj. badanie ECAP – Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce i badanie EPP – Epidemiologia Pokrzywki w Polsce. Jednakże z uwagi na ograniczenia zebranych danych epidemiologicznych i specyficzny charakter problemu zdrowotnego, zebrane dane epidemiologiczne nie zostały wykorzystane w obliczeniach wykonanych przez wnioskodawcę w sposób bezpośredni.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane o zużyciu preparatów przeciwhistaminowych II generacji – dostępnych w ramach grupy limitowej 207.1, *Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne* oraz nieobjętych finansowaniem płatnika publicznego. W ramach obliczeń wnioskodawca przeprowadził prognozę zużycia poszczególnych substancji finansowanych w ramach poszczególnych kategorii dostępności leku (tj. z uwzględnieniem kwestii refundacji lub jej braku i kwestii dostępności na receptę lub bez recepty). Ekstrapolację zużycia przeprowadzono w oparciu o historyczne dane wyrażone w jednostkach właściwych „dawki dobowe”. Prognoza ta – w zestawieniu z kosztami poszczególnych preparatów pozwoliła wnioskodawcy na określenie wyników w scenariuszu istniejącym, tj. przy założeniu braku refundacji preparatu Rupaller.

Następnie – na podstawie dynamiki charakteryzującej pierwsze lata refundacji lewocetyryzyny i desloratadyny (substancje najpóźniej dołączone do grupy limitowej zawierającej leki przeciwhistaminowe II generacji) wnioskodawca określił przewidywane rozpowszechnienie rupertadyny w pierwszych 2 latach refundacji. Ze względu na porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa rupertadyny i aktualnie refundowanych preparatów przeciwhistaminowych II generacji wnioskodawca przyjął, że preparat Rupaller będzie zastępował równomiernie wszystkie aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty. Ponadto, wnioskodawca założył, że przede wszystkim preparat Rupaller będzie zastępować aktualnie dostępne nier refundowane preparaty rupertadyny, zwiększając tym samym zużycie leków w poszerzonej o rupertadynę grupie 207.1, *Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne*. Wnioskodawca przyjął, że objęcie refundacją preparatu Rupaller nie wpłynie na stosowanie innych niż rupertadyna leków nier refundowanych.

Określone przy opisanych powyżej założeniach zużycie wszystkich rozważanych substancji w zestawieniu z kosztami poszczególnych substancji – w tym z kosztami preparatu Rupaller – pozwoliło wnioskodawcy na określenie wyników w scenariuszu nowym, tj. przy założeniu refundacji preparatu Rupaller.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wybranych parametrów wykorzystanych w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy wraz ze źródłem danych.

Tabela 50. Wybrane parametry wykorzystane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy wraz ze źródłem danych.

Parametr	Źródło	
Dane populacyjne	Liczebność populacji z alergicznym nieżytem nosa	Badanie ECAP
	Liczebność populacji z pokrzywką	Badanie Epidemiologia Pokrzywki w Polsce
Zużycie i udziały preparatów przeciwhistaminowych II generacji objętych refundacją	Liczba DDD poszczególnych substancji i preparatów	Dane NFZ za pośrednictwem serwisu IkarPro, dane z serwisu PEX PharmaSequence*
Rozpowszechnienie	Udział preparatu Rupaller w zużyciu całkowitym preparatów w grupie 207.1	Udziały lewocetyryzyny i desloratadyny w pierwszych latach refundacji – dane NFZ za pośrednictwem serwisu IkarPro

*Dane wnioskodawcy, brak możliwości weryfikacji.

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty preparatów przeciwhistaminowych (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 21 października 2020 roku oraz danych od wnioskodawcy). Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	1 rok	2 rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leku Rupaller				
Koszty preparatów refundowanych				
Koszty preparatów nierefundowanych				
W tym rupertadyny				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leku Rupaller				
Koszty pozostałych preparatów refundowanych				
Koszty preparatów nierefundowanych				
W tym rupertadyny				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leku Rupaller				
Koszty pozostałych preparatów refundowanych				
Koszty preparatów nierefundowanych				
W tym rupertadyny				
Koszty sumaryczne				

W perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [redacted]. Natomiast w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent) refundacja wnioskowanej technologii [redacted].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie zwracano się o udostępnienie danych od NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości wpływające wprost na: prognozę zużycia nierefundowanych preparatów – rupertadyny (podstawowa, minimalna, maksymalna) – wariant A, wybór opakowania limitowego – wariant B.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie AWB,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W tym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności w analizie są zgodne z wnioskiem i spełniają kryteria ustawowe określone dla danej kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności (art. 6 i 14 ustawy o refundacji).

Przyjęto, że lek Rupaller będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1, *Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne*.

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca w dokumencie dotyczącym AWB i AE przedstawia wyniki z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Dane kosztowe uwzględnione w analizie są zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Nie zidentyfikowano również istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. Różnice w perspektywie wspólnej przy uwzględnieniu zmiany cen desloratadyny i lewocetytryzyny w Obwieszczeniu MZ to odpowiednio 0,7% w 1 roku

analizy i 1,59% w 2 roku analizy. W perspektywie NFZ zmiany cen w Obwieszczeniu MZ nie wpływają na wyniki analizy podstawowej.

Wnioskodawca w AWB uwzględnił m. in. dane sprzedażowe dotyczące leków refundowanych i nierefundowanych (rupatadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna i desloratadyna, a także – bilastyna i feksofenadyna) w tym leków dostępnych bez recepty z serwisu PEX PharmaSequence go za okres 01.2015–08.2020. Z uwagi na brak dostępu do powyższego serwisu Analitycy nie mieli możliwości zweryfikowania tych danych.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet. W niniejszej analizie ograniczenia AE przedstawiono w rozdz. 5.4.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne, a także na organizację udzielania świadczeń. Z uwagi na fakt, że nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń wpływających na te aspekty wnioskodawca nie przeprowadził oddzielnej analizy w tym zakresie.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „W analizie przyjęto, że preparat Rupaller zastępować będzie wyłącznie nierefundowane preparaty rupertadyny i interwencje aktualnie refundowane. W rzeczywistości, potencjalnie fakt refundacji może być powodem, dla którego część pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym stosują nierefundowane preparaty przeciwhistaminowe II generacji inne niż rupertadyna (tj. bilastynę, czy fenoksyfenadynę) w sytuacji dostępności refundowanego preparatu rupertadyny zdecydują się na wybór tej terapii. Wydaje się jednak, że takie wybory można uznać za pomijalne, ponieważ także w scenariuszu istniejącym pacjenci stosujący preparaty inne niż rupertadyna mają możliwość stosowania rupertadyny, która nawet bez refundacji ma średnio niższy koszt za dawkę niż alternatywne cząsteczki.”
- „W analizie pominięto spadek dynamiki zużycia leków przeciwhistaminowych obserwowany w 2020 roku – ograniczenie to ma z perspektywy NFZ charakter konserwatywny i prowadzi do ewentualnego przeszacowania zużycia leków przeciwhistaminowych w analizie.”
- „W ocenie rozpowszechnienia wykorzystano dane o dynamice zużycia leków przeciwhistaminowych II generacji poprzednio obejmowanych refundacją, tj. lewocetyryzyny i desloratadyny. Należy zwrócić uwagę, że w sytuacji, w której podejmowano decyzję o finansowaniu tych leków z budżetu NFZ, zakres refundowanych interwencji był znacząco mniejszy. Ponadto, wspomniane cząsteczki od początku refundacji dostępne były w opakowaniach zawierających 30 dawek dobowych, podczas gdy w niniejszym opracowaniu rozważana jest refundacja opakowania zawierającego 100 dawek dobowych, którego zastosowanie w przypadku krótkotrwałych reakcji alergicznych jest ograniczone. Oba te elementy sprawiają, że oszacowany w analizie udział preparatu Rupaller w zużyciu leków w grupie 207.1 może być przeszacowany. Z perspektywy NFZ oznacza to możliwość zawyżenia wyników inkrementalnych.”
- „W analizie nie uwzględniono zmian cen detalicznych poszczególnych produktów w horyzoncie czasowym analizy, w szczególności nie uwzględniono zmian tych cen w sytuacji możliwej zmiany opakowania limitowego na preparat Rupaller. Pominięcie tego elementu prowadzi do ewentualnego przeszacowania wyników w obu scenariuszach, a także – do ewentualnego przeszacowania wyników inkrementalnych.”

Jednocześnie poza powyższymi ograniczeniami warto zauważyć, że większość danych wejściowych do analizy wnioskodawcy jest oparta na założeniach arbitralnych lub prognozach, co stanowi istotne ograniczenie wiarygodności analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniając parametry, które mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości i parametry przyjęte w analizie wrażliwości dotyczące AWB wnioskodawcy.

Tabela 54. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr	Wariant	Wartość w kolejnych latach analizy	
		2021	2022
Prognoza zużycia rupertadyny	Wariant A0		

	Wariant A1		
	Wariant A2		
Preparat wyznaczający podstawę limitu w scenariuszu nowym	Wariant B0		
	Wariant B1		

Perspektywa NFZ

Największy wpływ na wyniki analizy z perspektywy NFZ ma uwzględnienie maksymalnego zużycia rupatadyny (wariant A1) oraz założenie, że

W przypadku uwzględnienia scenariusza A1 inkrementalne wydatki płatnika publicznego wzrosną o ok. w roku 2021 oraz o ok. w roku 2022 w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Natomiast w przypadku uwzględnienia scenariusza B1 w obliczeniach wydatki inkrementalne zmniejszą się o ok. w roku 2021 oraz o ok. w roku 2022 w porównaniu do scenariusza podstawowego.

W związku z powyższym wariant A1 jest scenariuszem maksymalnym, natomiast wariant B1 jest scenariuszem minimalnym niniejszej analizy z perspektywy płatnika publicznego. Wariant A2 ma pośredni wpływ na szacowane wydatki płatnika publicznego.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości: szacowania wnioskodawcy - perspektywa NFZ.

Wariant Analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej	
	2021	2022	2021	2022
A0				
A1 – wariant maksymalny				
A2				
B1 – wariant minimalny				

Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

W przypadku obliczeń z perspektywy wspólnej największy wpływ na wyniki analizy mają ustawienia dotyczące prognozowanego zużycia rupatadyny (wariant A1 oraz A2). W przypadku uwzględnienia scenariusza A1 oszczędności płatnika publicznego i pacjentów wzrosną ok. w 1 roku w roku 2021 oraz o ok. w roku 2022 w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Natomiast w przypadku uwzględnienia scenariusza A2 w obliczeniach oszczędności są niższe o ok. w roku 2021 oraz o ok. w roku 2022 w porównaniu do scenariusza podstawowego. W związku z powyższym wariant A1 jest scenariuszem minimalnym, natomiast wariant A2 jest scenariuszem maksymalnym niniejszej analizy z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Wariant B1 pozostaje bez wpływu na szacowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości: szacowania wnioskodawcy - perspektywa wspólna (NFZ+pacjent).

Wariant Analizy wrażliwości	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej	
	2021	2022	2021	2022
A0				
A1				
A2				
B1				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Różnice w perspektywie wspólnej przy uwzględnieniu zmiany cen desloratadyny i lewocetyryzyny w Obwieszczeniu MZ to odpowiednio 0,7% w 1. roku analizy i 1,59% w 2. roku analizy. W perspektywie NFZ zmiany cen w Obwieszczeniu MZ nie wpływają na wyniki analizy podstawowej.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Rupaller w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) w ramach wykazu leków refundowanych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent). W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, a za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto rok 2021. Ponadto, wnioskuje się o refundację w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1, *Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne*. Poziom odpłatności – 30%.

W 2016 roku Agencja oceniała lek Metmin (furonian mometazonu) m.in. w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych (AWA OT.4350.6.2016). Z uwagi na fakt, że Metmin jest glikokortykosteroidem i nie stanowi komparatora dla rupatadyny, odstąpiono od porównania wyników AWB.

W 2014 roku Agencja oceniała lek Hitaxa (desloratadyna) w łagodzeniu objawów związanych z okresowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką (AWA AOTM-DS-4350-6/2013). Wnioskodawca określił liczebność populacji docelowej na:

[REDACTED]

Lek Hitaxa jest refundowany m.in. w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1, *Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne*. Poziom odpłatności – 30%. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ urzędowa cena zbytu oraz cena wynosi odpowiednio:

- dla dawki 2,5 mg, 30 szt., tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej – CZN: 7,40 zł,
- dla dawki 5 mg, 30 szt., tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej – CZN: 14,56 zł.

Wyniki AWB wnioskodawcy w perspektywie NFZ wskazują na [REDACTED] Natomiast w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent) refundacja wnioskowanej technologii [REDACTED] (szczegóły opisano w rozdziale 6.2 AWA).

Głównymi parametrami mającymi wpływ na wyniki analizy wrażliwości są: zużycie rupatadyny oraz założenie dotyczące preparatu stanowiącego podstawę limitu.

Jednocześnie poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę warto zauważyć, że większość danych wejściowych do analizy wpływu na budżet jest oparta na założeniach arbitralnych lub prognozach, co stanowi istotne ograniczenie wiarygodności ocenianej AWB.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją leku Rupaller (rupatadyna).

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania w analizie racjonalizacyjnej, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Rupaller.

Proponowane rozwiązanie dotyczy

Szacowana kwota uwolnionych środków przedstawiona przez wnioskodawcę,

Wyniki analizy podstawowej AWB z perspektywy NFZ wskazują na

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 57. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln zł]

	I rok	2 rok	Łącznie
Wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Rupaller we wnioskowanym wskazaniu			
Prognozowane łączne oszczędności dla NFZ			
Różnica			

Wprowadzenie przedstawionego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją rupertadyny we wnioskowanym wskazaniu (wskazane w analizie racjonalizacyjnej oszczędności są wyższe niż szacowane w analizie podstawowej analizy wpływu na budżet dodatkowe wydatki płatnika publicznego).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania rupalleru (rupatadyny) we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 03-04.03.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: rupaller, rupatadine. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 francuską pozytywną rekomendację (HAS 2019). Agencja HAS nie oceniała zasadności finansowania dla przedmiotowego preparatu, ale wydała pozytywną rekomendację finansową dla innego produktu leczniczego zawierającego rupatadynę (Wystamm) w leczeniu objawowego ANN i pokrzywki u dorosłych i dzieci od 12 roku życia. Pierwsza pozytywna rekomendacja finansowa dla preparatu Wystamm wydana została w 2008 roku. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne dla rupatadyny

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2019	ANN i pokrzywki u dorosłych i dzieci od 12 roku życia	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Rupatadyna (Wystamm) jest wskazana w leczeniu objawowego ANN i pokrzywki u dorosłych i dzieci od 12 roku życia jako terapia pierwszego rzutu. Wzięto pod uwagę wyniki 4 przeglądów systematycznych, w których oceniano rupatadynę w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, pokrzywki oraz innych zaburzeń na tle alergicznym. Dane te potwierdziły skuteczność rupatadyny w porównaniu z placebo. Proponowana stawka zwrotu to 30% za opakowanie.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 59. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Rupaller nie jest dostępny w obrocie w żadnym z ww. krajów UE i EFTA (na 31 wskazanych).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.01.2021, znak PLR.4500.1494.2020.2.MN (data wpływu do AOTMiT 21.01.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rupaller (rupatadyna), tabletki 10 mg, 100 tabl., GTIN: 05909991429881.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.02.2021, znak OT.4230.4.2021.TG.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.03.2021 pismem znak PLR.4500.1494.2020.4.JD z dnia 08.03.2021 r.

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa

ANN to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od IgE. W Europie choruje 17-28,5% osób dorosłych, a w Polsce 21%, z częstością występowania ANN się zwiększa. Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym ANN, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok. ANN (zwłaszcza całoroczny) wiąże się z 3-8 krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy, występującej u 15-38% chorych na ANN. Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych; właściwie dobrana i stosowana swoista immunoterapia alergenowa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i alergii na kolejne alergeny wziewne. U części chorych po wielu latach trwania ANN objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin).

Leczenie niefarmakologiczne obejmuje unikanie ekspozycji na alergeny, płukanie nosa lub rozpylanie w nosie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej (wyplukuje alergeny, oczyszcza nos, łagodzi objawy nieżytku), wykorzystanie aplikacji na komputery lub smartfony. W leczeniu farmakologicznym zastosowanie mają: doustne lub donosowe GKS, doustne lub donosowe leki przeciwhistaminowe, leki przeciwleukotrienowe, donosowy kromoglikan sodu, miejscowe leki przeciwcholinergiczne, swoista immunoterapia alergenowa.

Pokrzywka

Pokrzywka to obrzęk skóry właściwej w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, objawiający się charakterystycznym wykwitem pierwotnym – bąblem pokrzywkowym. Ostrej pokrzywki doświadczenia w ciągu życia 10–20% osób, częściej z atopią. Pokrzywka może wystąpić w każdym wieku, zdecydowaną większość stanowią incydenty ostrej pokrzywki trwające od kilku godzin do 6 tyg. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy występują równocześnie u 50% chorych dorosłych, u 40% występuje tylko pokrzywka, a izolowany obrzęk naczynioruchowy u 10%.

Ostra pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy mogą się pojawić nagle, w ciągu kilku minut lub godzin, lub przebiegać skrycie, rozwijając się w dłuższym czasie. Charakterystyczne jest szybkie znikanie zmian. W pokrzywce przewlekłej objawy mogą występować codziennie lub okresowo (np. raz w tygodniu lub miesiącu). Często opisuje się dobowy cykl zmian, ale przebieg choroby bywa bardzo różny. Samoistne remisje często zdarzają się w ciągu 12 mies. od początku choroby, ale u znacznego odsetka chorych objawy występują, przynajmniej okresowo, przez wiele lat.

Leczenie niefarmakologiczne obejmuje unikanie czynnika wyzwalającego, leczenie choroby podstawowej, unikanie czynników nieswoiście nasilających lub wywołujących pokrzywkę, takich jak leki, alkohol, stres psychiczny. W leczeniu farmakologicznym zastosowanie mają: leki przeciwhistaminowe, leki przeciwleukotrienowe, cyklosporyna, omalizumab, GKS.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca na podstawie opisanych wytycznych klinicznych jako komparator w populacji docelowej dla produktu leczniczego Rupaller przyjmuje inne refundowane LPH II generacji (LPH-II) – loratadynę, desloratadynę, cetyryzynę oraz lewocetyryzynę.

Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatorów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

ANN

RUPA vs CET

Ocena nasilenia objawów

W badaniu *Marmouz 2011* w 4-tygodniowym okresie obserwacji, odsetek dni, w których pacjent ocenił najcięższy objaw choroby maksymalnie na 1 punkt (P_{dmax1}) był porównywalny w obu analizowanych grupach i wynosił 40% w grupie leczonej RUPA i 43% w grupie CET. Również w badaniu *Martinez-Cocera 2005* w 2-tygodniowym okresie obserwacji, średnia liczba dni, w których wynik dla najcięższego objawu ANN wynosił 1 lub 0 (P_{dmax1} lub P_{dmax0}) była porównywalna w obu analizowanych grupach.

We wszystkich badaniach obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów ANN ogółem względem wartości wyjściowych, zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i CET. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Analiza poszczególnych symptomów ANN we wszystkich badaniach wskazują, że zarówno RUPA jak i CET przyczyniają się do redukcji nasilenia poszczególnych objawów chorobowych na porównywalnym poziomie (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami).

Odpowiedź na leczenie

U większości pacjentów w badaniach *Fantin 2008* i *Martinez-Cocera 2005* obserwowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie w obu grupach zarówno w ocenie pacjenta jak i lekarza, jednak w większości punktów nie obserwowano istotnej różnicy między interwencjami. Jedynie w badaniu *Martinez-Cocera 2005* w pierwszym tygodniu terapii w opinii lekarza IS więcej pacjentów doświadczyło poprawy w zakresie symptomów chorobowych w grupie leczonej RUPA w porównaniu z grupą CET. W publikacji *Marmouz 2011* autorzy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Ocena jakości życia

W badaniu *Fantin 2008* wśród pacjentów leczonych RUPA odnotowano poprawę jakości życia badanej za pomocą kwestionariusza RQLQ o 61% w 12. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, w porównaniu do grupy CET, gdzie wartość ta wyniosła 63,4%. Różnica pomiędzy interwencjami nie osiągnęła poziomu istotności klinicznej.

RUPA vs LORA

Ocena nasilenia objawów

W badaniu *Saint-Martin 2004* zarówno terapia RUPA, jak i LORA przyczyniły się do zredukowania nasilenia objawów ANN ogółem, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Raportowano natomiast IS różnicę na korzyść RUPA w odniesieniu do TCSS – oceny klinicznej nasilenia objawów ANN ogółem przeprowadzonej przez badacza na koniec okresu obserwacji. Ponadto analiza maksymalnego nasilenia objawów ANN w badaniu *Saint-Martin 2004* wskazuje, że terapia RUPA przyczynia się do istotnego zmniejszenia maksymalnego nasilenia kichania, a także istotnie bardziej redukuje objawy nasilenia świądu nosa i kichania względem LORA.

W publikacji *Kowalski 2009* w populacji z całorocznym ANN zarówno w grupie RUPA, jak i LORA opisano redukcję nasilenia objawów ogółem, oraz objawów nosowych względem wartości wyjściowych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Również indeks P_{dmax1} w tym badaniu nie różnił się istotnie między interwencjami.

Odpowiedź na leczenie

W publikacji *Kowalski 2009* u większości pacjentów w obu grupach opisano redukcję nasilenia objawów ANN. W opinii lekarza odpowiedź na leczenie stwierdzono u 96% pacjentów leczonych RUPA oraz 97% przyjmujących LORA, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interwencjami.

RUPA vs LEVO

Ocena nasilenia objawów

W badaniu *Hanprasertpong 2016* obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów nosowych i ocznych ANN ogółem oraz poprawę oceny stopnia drożności nosa (PNIF) względem wartości wyjściowych, zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i LEVO. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Analiza poszczególnych symptomów ANN w badaniach *Hanprasertpong 2016* oraz *Reddy 2018* wskazuje, że zarówno RUPA jak i LEVO przyczyniają się do redukcji nasilenia poszczególnych objawów chorobowych na porównywalnym poziomie. Wynik dotyczący nasilenia kichania w publikacji *Hanprasertpong 2016* był IS lepszy w grupie RUPA w porównaniu z LEVO. W zakresie pozostałych objawów w badaniach nie wskazano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi interwencjami.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Hanprasertpong 2016* odpowiedź na leczenie uzyskało 58% pacjentów leczonych RUPA oraz 50% pacjentów leczonych LEVO. Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Terapia ratunkowa

Częstość stosowania terapii ratunkowej w postaci irygacji nosa lub pseudoefedryny raportowana w badaniu *Hanprasertpong 2016* zmalała w obu grupach po 4 tygodniach w porównaniu do częstości raportowanej po 2 tygodniach leczenia. Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Parametry laboratoryjne

Nie raportowano istotnej statystycznie redukcji liczby eozynofili w wymazie z nosa w stosunku do wartości początkowych w obrębie grup, a także między analizowanymi interwencjami RUPA oraz LEVO.

RUPA vs DES

Ocena nasilenia objawów

W badaniu *Lukat 2013* obserwowano redukcję nasilenia objawów ANN ogółem względem wartości wyjściowej, która wyniosła 45,2–46,1% w grupie RUPA i 46,8–48,9% w grupie DES, w zależności od sposobu oceny objawów. Podobne rezultaty obserwowano w odniesieniu do analizowanych objawów nosowych i ocznych ogółem. Analiza poszczególnych objawów chorobowych wykazała, że obie terapie powodują redukcję nasilenia wszystkich objawów względem wartości wyjściowych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Pokrzywka

RUPA vs CET

Ocena aktywności pokrzywki

W badaniu *Dakhale 2013* poprawa aktywności choroby oceniana na podstawie ogólnego wskaźnika objawów pokrzywki (MTSS pokrzywki) była IS większa w grupie stosującej RUPA w porównaniu z grupą leczoną CET zarówno po 3 jak i 6 tygodniach obserwacji. Analiza poszczególnych wskaźników aktywności choroby wykazała IS większą poprawę w grupie RUPA niż w grupie CET w zakresie: liczby bąbli, wielkości bąbli, nasilenie świądu (MPS), nasilenie rumienia (SIE) oraz wskaźnika liczby bąbli pokrzywkowych (MNW).

Parametry laboratoryjne

W badaniu *Dakhale 2013* wyniki wskazują, że terapia RUPA przyczynia się do IS większej redukcji liczby eozynofili w porównaniu z terapią CET w 6-tygodniowym okresie obserwacji.

RUPA vs LEVO

Ocena aktywności pokrzywki

W badaniu *Maiti 2011* w 4-tygodniowej obserwacji poprawę całkowitego wyniku oceny aktywności pokrzywki raportowano u IS większego odsetka pacjentów w grupie leczonej RUPA niż w grupie LEVO.

Ogólna ocena nasilenia pokrzywki względem wartości wyjściowych w grupie RUPA została IS bardziej zredukowana w porównaniu do grupy LEVO. Obie badane interwencje przyczyniły się do obniżenia nasilenia poszczególnych punktów oceniających aktywność pokrzywki, IS różnicę większą poprawę w grupie RUPA w porównaniu do LEVO zaobserwowano w zakresie redukcji liczby bąbli pokrzywkowych. Nie obserwowano istotnej różnicy w ocenie nasilenia świądu, wielkości bąbli i liczby epizodów pokrzywkowych.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Maiti 2011* ogólna odpowiedź na leczenie oceniona przez badacza po 4 tygodniach leczenia była IS większa w grupie leczonej RUPA w porównaniu z grupą LEVO.

Ocena jakości życia

Istotną klinicznie poprawę wyniku AEQLQ o co najmniej 25% uzyskało 69% pacjentów leczonych RUPA w porównaniu z 21% chorych leczonych LEVO, obserwowana różnica była IS. Jakość życia uległa istotnej poprawie względem wartości początkowych zarówno wśród pacjentów leczonych RUPA, jak i LEVO, jednak autorzy publikacji opisują IS większą redukcję wyniku, świadcząca o poprawie parametru u pacjentów leczonych RUPA w porównaniu do pacjentów leczonych LEVO.

Parametry laboratoryjne

Dla obu analizowanych interwencji obserwowano redukcję poziomu eozynofilii, a także stężenia IgE względem wartości początkowych, przy czym terapia RUPA przyczyniła się do IS większej redukcji tych parametrów w stosunku do grupy leczonej LEVO.

RUPA vs DES

Ocena aktywności pokrzywki

W badaniu *Kolasani 2013* w 4-tyg. obserwacji zmniejszenie ogólnej oceny aktywności choroby raportowano zarówno u pacjentów leczonych RUPA, jak i DES. Redukcja wskaźnika aktywności choroby była IS większa w grupie lezonej RUPA i wynosiła 22,5% w porównaniu z 10,8% dla DES.

Ocena jakości życia

Jakość życia mierzona kwestionariuszem AEQLQ uległa istotnej poprawie względem wartości początkowych po 4 tygodniach obserwacji w obu grupach. Redukcja wyniku, świadcząca o poprawie parametru, wynosiła 31% u pacjentów leczonych RUPA i była IS większa niż w grupie pacjentów leczonych DES 17,7%.

Parametry laboratoryjne

Dla obu analizowanych interwencji obserwowano redukcję poziomu eozynofilii, a także stężenia IgE względem wartości początkowych. Jak raportują autorzy publikacji *Kolasani 2013* terapia RUPA przyczyniła się do IS większej redukcji tych parametrów w stosunku do terapii LEVO.

Analiza bezpieczeństwa

ANN

RUPA vs CET

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w zakresie AEs ogółem, AEs związanych z leczeniem czy w odniesieniu do utraty z badania z powodu AEs. Do najczęściej raportowanych AEs należały: ból głowy, senność oraz zmęczenie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń.

RUPA vs LORA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i LORA w zakresie AEs ogółem, SAE czy w odniesieniu do utraty z badania z powodu AEs. Analiza poszczególnych AEs w badaniu *Kowalski 2009* wskazuje, że terapia RUPA może wiązać się z IS zwiększonym ryzykiem senności, zmęczenia czy wystąpienia zapalenia gardła w stosunku do terapii LORA (wynik wskazany jako niepewny). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, senność, zmęczenie oraz astenia.

RUPA vs LEVO

W badaniu *Reddy 2018* AEs ogółem oraz senność występowały rzadziej u pacjentów leczonych RUPA w porównaniu z pacjentami przyjmującymi terapię LEVO, jednak różnicę odnotowano wyłącznie w miarach bezwzględnych.

W badaniu *Hanprasertpong 2016* AEs ogółem występowały u zbliżonego odsetka chorych leczonych RUPA i LEVO (nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami), u żadnego z pacjentów leczonych RUPA lub LEVO nie odnotowano SAE, ponadto zdarzenia niepożądane nie stanowiły przyczyny utraty z badania.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: senność, zmęczenie, suchość w ustach lub gardle, suchość oczu oraz zawroty głowy.

RUPA vs DES

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy RUPA i DES w zakresie AEs ogółem, SAE, AEs związanych z leczeniem czy w odniesieniu do utraty z badania z powodu AEs. Najczęstszym AEs uznanym za związane z leczeniem była senność.

Pokrzywka

RUPA vs CET

Terapie w obu grupach przyczyniły się do numerycznego wzrostu nasilenia sedacji ocenianej w skali VAS względem wartości wyjściowych. Pacjenci leczeni RUPA raportowali IS mniejsze nasilenie sedacji w porównaniu z grupą lezoną CET.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi terapiami w częstości występowania AEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń. Najczęściej występującym zdarzeniem była senność.

RUPA vs LEVO

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy RUPA i LEVO zarówno w odniesieniu do AEs ogółem jak i poszczególnych zdarzeń. Najczęściej występującym zdarzeniem była senność.

RUPA vs DES

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy RUPA i DES zarówno w odniesieniu do AEs ogółem jak i poszczególnych zdarzeń. Najczęściej występującym zdarzeniem były zawroty głowy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza minimalizacji kosztów w [REDAKTOWANE] horyzoncie czasowym wykazała, że stosowanie leku Rupaller jest

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Rupaller w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) w ramach wykazu leków refundowanych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent). W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, a za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto rok 2021. Ponadto, wnioskuje się o refundację w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1, *Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne*. Poziom odpłatności – 30%.

Wyniki AWB wnioskodawcy w perspektywie NFZ wskazują na [REDAKTOWANE] Natomiast w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent) refundacja wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE] (szczegóły opisano w rozdziale 6.2 AWA).

Analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

Największy wpływ na wyniki analizy z perspektywy NFZ ma uwzględnienie maksymalnego zużycia rupertadyny (wariant A1) oraz założenie, że [REDAKTOWANE]

W przypadku uwzględnienia scenariusza A1 inkrementalne wydatki płatnika publicznego wzrosną o ok. [REDAKTOWANE] w roku 2021 oraz o ok. [REDAKTOWANE] w roku 2022 w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Natomiast w przypadku uwzględnienia scenariusza B1 w obliczeniach wydatki inkrementalne zmniejszą się o ok. [REDAKTOWANE] w roku 2021 oraz o ok. [REDAKTOWANE] w roku 2022 w porównaniu do scenariusza podstawowego.

W związku z powyższym wariant A1 jest scenariuszem maksymalnym, natomiast wariant B1 jest scenariuszem minimalnym niniejszej analizy z perspektywy płatnika publicznego. Wariant A2 ma pośredni wpływ na szacowane wydatki płatnika publicznego.

Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

W przypadku obliczeń z perspektywy wspólnej największy wpływ na wyniki analizy mają ustawienia dotyczące prognozowanego zużycia rupertadyny (wariant A1 oraz A2). W przypadku uwzględnienia scenariusza A1 oszczędności płatnika publicznego i pacjentów wzrosną o ok. [REDAKTOWANE] w 1 roku w roku 2021 oraz o ok. [REDAKTOWANE] w roku 2022 w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Natomiast w przypadku uwzględnienia scenariusza A2 w obliczeniach oszczędności są niższe o ok. [] w roku 2021 oraz o ok. [] w roku 2022 w porównaniu do scenariusza podstawowego. W związku z powyższym wariant A1 jest scenariuszem minimalnym, natomiast wariant A2 jest scenariuszem maksymalnym niniejszej analizy z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Wariant B1 pozostaje bez wpływu na szacowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla produktu leczniczego Rupaller, natomiast odnaleziono pozytywną rekomendację agencji HAS z 2019 r. (1. pozytywną rekomendację wydano w 2008 r.) dla innego leku zawierającego rupaatadynę – Wystamm - w leczeniu objawowego ANN i pokrzywki u dorosłych i dzieci od 12 roku życia. Wzięto pod uwagę korzystne wyniki 4 przeglądów systematycznych, w których oceniano rupaatadynę w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, pokrzywki oraz innych zaburzeń na tle alergicznym w porównaniu z placebo.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W ramach przeglądu nie uwzględniono opublikowanej w 2015 roku <i>erraty Marmouz F, Giralt J, Izquierdo I. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Corrigendum]. J Asthma Allergy.2015;8:135-137. https://doi.org/10.2147/JAA.S100411, która zawiera korektę tabel i wykresów dla badania Marmouz 2011</i>	TAK	Bez uwag.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia 2 do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3pkt 6 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W AK dla badania <i>Lukat 2013</i> nie przedstawiono wyników dla punktu końcowego „ogólna odpowiedź na leczenie”, mimo iż na stronach 128 oraz 174 AK wskazano go wśród punktów końcowych ocenianych w badaniu. Konieczna jest weryfikacja pod kątem spełnienia tego przepisu dla wszystkich pozostałych badań i wyników włączonych do przeglądu, zgodnie z kryteriami włączenia.	TAK	Bez uwag.
AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> AKL nie zawiera wskaźnika zapadalności (zachorowalności) oraz wskaźnika rozpowszechnienia (chorobowości) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tych wskaźników w istniejącym piśmiennictwie naukowym.	TAK	Bez uwag.
Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> AE nie zawiera zestawienia kosztów i efektów zdrowotnych porównywanych interwencji.	TAK	Bez uwag.
Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 5 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> AE nie zawiera wartości na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER.	TAK	Bez uwag.
Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W AE nie opisano założeń, na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER.	TAK	Bez uwag.
Analiza podstawowa AE nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, 3 jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Po kliknięciu przycisku „Dane” pojawia się komunikat „Visual Basic Run-time error'9': Subscript out of range”.	TAK	Bez uwag.
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4 (tj. „standardowej” ceny progowej) (§ 5. ust.4 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Brak informacji o metodzie wyznaczenia ceny progowej. Wnioskodawca oszacował ceny progowe cen zbytu netto wnioskowanej technologii, jednak nie przedstawił informacji, że są to ceny rozumiane jako ceny, przy których koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania komparatora (pomijając fakt, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy).	TAK	Bez uwag.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, AE nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AKL nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie AE nie zawiera oszacowania wartości CER dla wnioskowanej technologii.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, AE nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AKL nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie AE nie zawiera oszacowania wartości CER dla refundowanych komparatorów.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, AE nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AKL nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie nie przedstawiono „ceny progowej”, stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej 4 technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER. Ponadto nie przedstawiono w AE wartości CER.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanego przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla wyników zestawienia kosztów i efektów zdrowotnych (odrębnie).</p>	TAK	Bez uwag.
<p>BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> BIA nie zawiera oszacowania aktualnych wydatków, ponoszonych z tytułu refundacji wnioskowanej technologii w momencie złożenia wniosku. Tabela 2. w BIA zawiera oszacowanie aktualnych wydatków płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą leków przeciwhistaminowych II generacji w populacji docelowej bez wyszczególnienia wnioskowanego leku.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>BIA nie zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w tab. 41 i 42 BIA nie wyszczególniono wydatków na refundację ceny wnioskowanej technologii.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>AR nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 (§ 7. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AR zamieszczono jedynie podsumowanie wyników.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>AR nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 (§ 7. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AR zamieszczono jedynie podsumowanie wyników.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W przypadku pozycji 15 z bibliografii w AK, wskazany link tj. https://www.nice.org.uk/guidance/cg3 nie prowadzi do formularza oceny badań „Formularz do oceny badań jednoramiennych zaproponowanych przez NICE (Appendix 4 Quality of case series form)”.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Na str. 2 AK wskazano, że „Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy.” Zapis sugeruje udział ekspertów w przygotowaniu dokumentu, natomiast nie odnaleziono zapisu czy rzeczywiście i w jakim zakresie korzystano z opinii ekspertów. Nie wskazano danych osobowych ekspertów.</p>	TAK	Przy opracowaniu analizy wykonawca nie korzystał z opinii ekspertów. Zapis ten został umieszczony w dokumencie omyłkowo i został on usunięty w wersji 2.0 analizy

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Informacje wstępne: brak niezgodności.
- Analiza problemu decyzyjnego: brak niezgodności.
- Analiza kliniczna: brak niezgodności.
- Analiza ekonomiczna: wnioskodawca nie przeprowadzał walidacji wewnętrznej, zewnętrznej i konwergencji modelu
- Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet: wnioskodawca nie przekazał propozycji RSS (wytyczne HTA Agencji wskazują, że uzasadnienie ceny powinno zawierać propozycję podziału ryzyka)

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Dakhale 2014 Dakhale GN, et al. Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial. *Int J Dermatol* 2014; 53(5):643–9
- Fantin 2008 Fantin S, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63(7):924–31
- Hanprasertpong 2016 Hanprasertpong N, et al. Comparison of the Efficacy of Rupatadine with Levocetirizine in Patients with Persistent Allergic Rhinitis. *Thai J Pharmacol* 2016; 38(2):17–29
- Kolasani 2013 Kolasani BP, et al. A comparative study of efficacy and safety of rupatadine versus desloratadine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Asian J Biomed Pharm Sci* 2013; 3(21):17–9
- Kowalski 2009 Kowalski ML, et al. Rupatadine 10 and 20 mg are effective and safe in the treatment of perennial allergic rhinitis after 4 weeks of treatment: a randomized, double-blind, controlled trial with loratadine and placebo. *Therapy* 2009; 6(3):417–25
- Lukat 2013 Lukat K, et al. A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Asthma Allergy* 2013; 6:31–9
- Maiti 2011 Maiti R, et al. Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(12):1444–50
- Marmouz 2011 Marmouz F, et al. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Asthma Allergy* 2011; 4:27–35.
Erratum: Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Corrigendum]. *J Asthma Allergy* 2015; 8:135–7
- Martinez-Cocera 2005 Martínez-Cóccera C, et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(1):22–9
- Minikina 2017 Minkina E, et al. Practice comparison study: management of chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2017; 7 (suppl 4) P08
- Reddy 2018 Reddy E, et al. Comparative study of effects and adverse reactions of levocetirizine, rupatadine and mometasone in patients with allergic rhinitis. *Int J Clin Biomed Res* 2018; 4(1):41–5
- Saint-Martin 2004 Saint-Martin F, et al. A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14(1):34–40
- Compalati 2013 Compalati E, Canonica GW. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(11):1539–51
- Katiyar 2009 Katiyar S, Prakash S. Pharmacological profile, efficacy and safety of rupatadine in allergic rhinitis. *Prim Care Respir J* 2008; 18(2):57–68
- Keam 2007 Keam SJ, Plosker GL. Rupatadine: A Review of its Use in the Management of Allergic Disorders. *Drugs* 2007; 67(3):457–74
- Phinyo 2020 Phinyo P, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.055>.
- Sharma 2015 Sharma M, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: An abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(4):710–716.e4
- Snidvongs 2017 Snidvongs K, et al. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Drugs* 2017; 77(2):175–186
- Yanai 2012 Yanai K, et al. Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(4):623–642

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAAI/ACAI 2017 Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, Huang F, Larenas-Linnemann D, Meltzer E, Steven G, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Dinakar C, Greenhawt M, Horner CC, i in. 2017 Treatment of seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 119(6):489-511.e41
- ARIA 2016 Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, Klimek L, Pfaar O, Wallace D, Ansotegui I, Agache I, Bedbrook A, Bergmann K-C, Bewick M, Bonniaud P, i in. 2020 Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 145(1):70-80.e3
- ASCIA 2020 Allergic Rhinitis Clinical Update. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ar/ASCIA_HP_Clinical_Update_Allergic_Rhinitis_2020.pdf (dostęp: 24.02.2021 r.)
- ASCIA 2020 Position Paper -Chronic Spontaneous Urticaria (CSU). Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Position_Paper_CSU_2020.pdf (dostęp: 24.02.2021 r.)

BSACI 2017 Scadding GK, Kariyawasam H, Scadding G. 2017 BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 47:856–889

EAACI/GA2LEN/ED F/WAO 2017 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedr kow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, i in. 2018 The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 73(7):1393–1414.

ICAR 2018 Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, Azar A, Baroody FM, Bachert C, Canonica GW, Chacko T, Cingi C, Ciprandi G, Corey J, Cox LS, i in. 2018 International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 8(2):108–352

IJP 2019 Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G, Barbagallo M, Bernardini R, Bottau P, Bugliaro F, Caimmi S, Chiera F, Crisafulli G, De Ranieri C, Di Mauro D, i in. 2019 Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr* 45(1):101

KLR 2012 Samoliński B, Świerczyńska-Krępa M, Gurda-Duda A. 2012 Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. Zasady postępowania w alergicznym nieżyty nosa. Wydawnictwo „AKTIS” Sp. z o.o.

PTD/PTA 2020 Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Jahnz-Rożyk K, Kruszewki J, Trzeciak M. 2020 Pokrzywka. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Przegl Dermatol* 107:1–14.

Pozostałe publikacje

AWA Hitaxa AOTM-DS.-4350-6/2013 Wniosek o objęcie refundacją leku Hitaxa (desloratadyna) we wskazaniu: zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka. Analiza weryfikacyjna. Nr AOTM-DS-4350-6/2013, 31 października 2013
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/224/AWA/224_AWA_DS_4350_HITAXA_pokrzywka_2013_11_04.pdf (dostęp: 17.03.2021 r.)

AWA Metmin OT.4350.6.2016 Wniosek o objęcie refundacją leku Metmin (furoinian mometazonu) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna. Nr OT.4350.6.2016, 04.06.2016 r.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/098/AWA/098_AW_OT_4350_6_Metmin_AWA_2016_06_04.pdf (dostęp: 17.03.2021 r.)

BOR.434.22.2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. BOR.434.22.2016, wrzesień 2016.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/187/RPT/BOR-434-22-2016_alergie_off_label_20160902.pdf (dostęp: 17.03.2021 r.)

ChPL Rupaller Charakterystyka Produktu Leczniczego Rupaller,
<http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=39258> (dostęp: 26.02.2021)

ECAP ECAP - Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce.
<http://ecap.pl/material.html> (dostęp: 17.03.2021 r.)

EPP Badanie Epidemiologia pokrzywki w Polsce – najważniejsze wyniki – Polskie Towarzystwo Alergologiczne.
<https://www.pta.med.pl/badanie-epidemiologia-pokrzywki-w-polsce-najwazniejsze-wyniki/> (dostęp: 17.03.2021 r.)

IkarPro IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (dostęp: 17.03.2021 r.)

Krzych-Fałta 2018 Krzych-Fałta E. et al. Częstość stosowania leków OTC u pacjentów z rozpoznaniem alergicznym nieżytem nosa w świetle projektu EcaP (Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce). The frequency of use of OTC drugs by subjects with diagnosed allergic rhinitis in the light of the ECAP (Epidemiology of Allergic Diseases in Poland) project. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5, 3: 168–174 doi: <https://doi.org/10.5114/pja.2018.78598>
https://www.researchgate.net/publication/328139944_The_frequency_of_use_of_OTC_drugs_by_subjects_with_diagnosed_allergic_rhinitis_in_the_light_of_the_ECAP_Epidemiology_of_Allergic_Diseases_in_Poland_project (data dostępu: 17.03.2021 r.)

Obwieszczenie MZ 21.10.2020 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> (dostęp: 17.03.2021 r.)

Obwieszczenie MZ 18.02.2021 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r> (dostęp: 17.03.2021 r.)

Szczeklik 2018 Świerczyńska-Kępa M, Rogala B, Brożek J. Rozdz. VII.F Alergiczny nieżyt nosa.; Szepietowski J, Gliński W. Rozdz. VIII.H.1. Pokrzywka. W: *Interna Szczeklika* 2018. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018

Tantilipikorn 2019 Tantilipikorn P, Saisombat P, Phonpornpaiboon P, Pinkaew B, Lermankul W, Bunnag C. Minimal clinically important difference for the rhinconjunctivitis quality of life questionnaire in allergic rhinitis in Thai population. *Asia Pac Allergy* 2019; 9(1): e6.
<https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/rqlq.php> (dostęp: 23.03.2021)

15. Załączniki

Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.02.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search: #13 AND #14 AND #15 Filters: Humans, English, Polish	32
#18	Search: #13 AND #14 AND #15 Filters: Humans, English	29
#17	Search: #13 AND #14 AND #15 Filters: Humans	32
#16	Search: #13 AND #14 AND #15	44
#15	Search: #6 OR #7 OR #11 OR #12	225,612
#14	Search: #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #9	3,451
#13	Search: #1 OR #8	157
#12	Search: ((urticaria[Title/Abstract]) OR (hives[Title/Abstract])) OR (nettle-rash[Title/Abstract])	15,823
#11	Search: rhiniti*[Title/Abstract] OR allerg*[Title/Abstract] OR hay fever[Title/Abstract] OR hayfever[Title/Abstract]	205,422
#9	Search: loratadin*[Title/Abstract] OR desloratadin*[Title/Abstract] OR cetirizin*[Title/Abstract] OR levocetirizin*[Title/Abstract]	3,043
#8	Search: rupertadin*[Title/Abstract]	151
#6	Search: "Urticaria"[Mesh] Sort by: Most Recent	16,615
#7	Search: "Rhinitis, Allergic"[Mesh] Sort by: Most Recent	21,701
#4	Search: "Cetirizine"[Mesh] Sort by: Most Recent	1,352
#2	Search: "Loratadine"[Mesh] Sort by: Most Recent	1,187
#5	Search: "levocetirizine" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	262
#3	Search: "desloratadine" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	402
#1	Search: "rupatadine" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	92

Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 18.02.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp rupertadine/	490
2	exp loratadine/	6219
3	exp desloratadine/	2406
4	exp cetirizine/	7994
5	exp levocetirizine/	1880
6	exp urticaria/	41101
7	exp allergic rhinitis/	39629
8	"rupatadin*".ab,kw,ti.	279
9	(loratadin* or desloratadin* or cetirizin* or levocetirizin*).ab,kw,ti.	4984
10	(urticaria or hives or nettle-rash).ab,kw,ti.	22538
11	(rhiniti* or allerg* or hay fever or hayfever).ab,kw,ti.	258056
12	1 or 8	511
13	2 or 3 or 4 or 5 or 9	13867
14	6 or 7 or 10 or 11	292848
15	12 and 13 and 14	231
16	limit 15 to (english or polish)	223
17	limit 16 to human	210

Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 18.02.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Loratadine] explode all trees	478
#2	MeSH descriptor: [Cetirizine] explode all trees	573
#3	MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees	785

#4	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3090
#5	(rupatadin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	110
#6	(loratadin* or desloratadin* or cetirizin* or levocetirizin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2244
#7	(urticaria or hives or nettle-rash):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3095
#8	(rhiniti* or allerg* or hay fever or hayfever):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30437
#9	#1 or #2 or #6	2244
#10	#3 or #4 or #7 or #8	32704
#11	#5 and #9 and #10	32

Załącznik 2. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu**Tabela 64. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa postać i dawka	Opak.	Numer GTIN lub inny kod	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne							
Cetirizini dihydrochloridum							
Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	05909990569441	10,79	11,33	13,16	30%	5,69
Cetirizine Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990969739	8,64	9,07	12,64	30%	3,79
Cetirizinum							
Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	10,80	11,34	13,16	30%	5,70
Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	6,48	6,80	8,77	30%	3,23
Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	10,15	10,66	13,16	30%	5,02
Amertil, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05907695215250	19,41	20,38	25,99	30%	7,80
Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	7,13	7,49	8,77	30%	3,93
Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990184637	14,47	15,19	13,16	30%	9,54
Desloratadinum							
Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991032838	11,88	12,47	13,16	30%	6,83
Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991032852	35,64	37,42	39,47	30%	16,95
Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990969654	8,91	9,36	12,93	30%	3,88
Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990969678	26,63	27,96	35,12	30%	10,54
Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990964611	11,12	11,68	13,16	30%	6,03
Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991359454	7,56	7,94	11,51	30%	3,45
Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	08901175035427	15,53	16,31	21,92	30%	6,58
Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991359478	23,27	24,43	31,59	30%	9,48
Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	9,72	10,21	13,16	30%	4,57
Dynid, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05902020241669	17,82	18,71	24,32	30%	7,30
Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2,5 mg	30 szt.	05909990981359	7,40	7,77	6,58	30%	5,22
Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 szt.	05909990981373	14,56	15,29	13,16	30%	9,65
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990994533	19,71	20,70	26,31	30%	7,89
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990994540	27,81	29,20	36,36	30%	10,91
Levocetirizini dihydrochloridum							
Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990656929	10,80	11,34	8,77	30%	7,77
Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990656936	15,34	16,11	12,28	30%	10,91
Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990656943	16,20	17,01	13,16	30%	11,37
Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991192600	37,80	39,69	39,47	30%	19,22
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990904129	14,90	15,65	12,28	30%	10,45
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05906414000726	20,06	21,06	24,56	30%	9,23
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05906414000733	30,08	31,58	36,83	30%	12,65
Lecetax, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990997640	11,75	12,34	12,28	30%	7,14
Lirra, tabletki powlekane, 5 mg	28 tabl.	05909990790807	9,83	10,32	12,28	30%	5,12
Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05902020241133	19,63	20,61	24,56	30%	8,78
Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05902020241140	29,45	30,92	36,83	30%	11,99
Nossin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991060589	9,82	10,31	12,28	30%	5,11
Xyzal, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990918072	22,11	23,22	12,28	30%	18,02
Xyzal, tabl. powł., 5 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	05909990918041	6,78	7,12	3,07	30%	5,94
Zenaro, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990781720	14,04	14,74	12,28	30%	9,54
Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	15,61	16,39	12,28	30%	11,19
Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907695215014	27,54	28,92	24,56	30%	17,09
Zyx, tabletki powlekane, 5 mg	84 tabletki	05907695215267	30,06	31,56	36,83	30%	12,63

Nazwa postać i dawka	Opak.	Numer GTIN lub inny kod	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Loratadinum							
Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990739233	12,53	13,16	13,16	30%	7,53
Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990223343	23,92	25,12	26,31	30%	12,31
Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990223350	38,66	40,59	39,47	30%	20,12
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990795420	12,10	12,71	13,16	30%	7,07
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990670253	23,91	25,11	26,31	30%	12,30
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990670260	35,96	37,76	39,47	30%	17,29
Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990909049	12,74	13,38	13,16	30%	7,74
207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne							
Cetirizini dihydrochloridum							
Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	9,98	10,48	8,85	30%	6,81
Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	11,77	12,36	16,56	30%	4,97
Cetirizinum							
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	10 ml w but. z kroplomierzem	05909991103811	6,79	7,13	8,85	30%	3,46
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	20 ml w but. z kroplomierzem	05909991103835	11,99	12,59	16,79	30%	5,04
Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	75 ml	05909990781515	8,74	9,18	6,63	30%	6,56
Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	12,85	13,49	17,69	30%	5,31
Desloratadinum							
Delortan, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990969371	11,65	12,23	13,27	30%	6,46
Deslodyna, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990964574	13,39	14,06	13,27	30%	8,29
Dynid, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	150 ml	05909990975921	11,66	12,24	13,27	30%	6,47
Hitaxa, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990981458	15,55	16,33	13,27	30%	10,56
Jovesto, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 150 ml	05909990994465	11,88	12,47	13,27	30%	6,70
Levocetirizini dihydrochloridum							
Contrahist, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	17,93	18,83	17,69	30%	10,66
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	16,63	17,46	17,69	30%	9,28
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991376550	16,85	17,69	17,69	30%	9,51
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 szt. (1 but.po 200 ml)	05909990619627	21,29	22,35	17,69	30%	14,17
Loratadinum							
Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	9,29	9,75	10,61	30%	5,25
Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	8,93	9,38	11,06	30%	4,68
1102.0, Omalizumabum							
Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml	05909990708406	1404,00	1474,20	1474,20	bezpłatny	0
196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa							
Fluticasoni propionas							
Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	05909990933839	11,97	12,57	12,43	50%	9,64
Fluticasonum							
Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	23,87	25,06	24,86	50%	17,84
Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 szt. (1 but.po 120 daw.)	05909990570720	11,97	12,57	12,43	50%	9,64
Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg	28 poj. (4 sasz.po 7 poj.)	05909990933822	30,78	32,32	23,20	50%	25,69
Mometasoni furoas							
Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991141004	11,72	12,31	14,50	50%	8,73

Nazwa postać i dawka	Opak.	Numer GTIN lub inny kod	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but.po 18 g	05909991031275	10,31	10,83	14,50	50%	7,25
Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991099688	10,31	10,83	14,50	50%	7,25
Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but.po 140 daw.	05909991099695	20,63	21,66	27,41	50%	13,71
Mometasonum							
Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	140 dawek	05909991195366	12,58	13,21	14,50	50%	9,63
Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but.po 18 g	05909991309206	11,83	12,42	14,50	50%	8,84
81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego							
Dexamethasonum							
Demezoon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	23,22	24,38	29,99	ryczałt	4,07
Demezoon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	46,44	48,76	58,57	ryczałt	5,69
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	234,36	246,08	265,21	ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	241,92	254,02	273,15	ryczałt	28,44
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	252,72	265,36	284,49	ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	46,98	49,33	59,14	ryczałt	5,69
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	48,38	50,80	59,97	ryczałt	6,33
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	50,54	53,07	59,97	ryczałt	8,60
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	502,20	527,31	553,08	ryczałt	56,89
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	101,09	106,14	119,95	ryczałt	11,38
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	16,96	17,81	14,99	ryczałt	10,17
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170517	17,05	17,90	14,99	ryczałt	10,26
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	8,48	8,90	7,50	ryczałt	7,09
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05909990170418	8,52	8,95	7,50	ryczałt	7,14
82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon							
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	32,40	34,02	42,81	ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	6,48	6,80	8,03	ryczałt	4,40
Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	21,54	22,62	28,98	ryczałt	6,83
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	5,40	5,67	8,03	ryczałt	3,27
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	10,80	11,34	15,41	ryczałt	3,41
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	24,51	25,74	32,10	ryczałt	6,83
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	6,46	6,78	8,03	ryczałt	4,38
82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon							
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	9,61	10,09	8,78	ryczałt	7,14
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990170715	9,71	10,20	8,78	ryczałt	7,25
Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	05909991356712	27,00	28,35	35,10	ryczałt	4,27
82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison							
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	1,18	ryczałt	8,20
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	7,56	7,94	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92	ryczałt	9,37
82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon							
Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990915446	15,65	16,43	21,22	30%	6,37