



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Bellix (bilastyna)
we wskazaniu:

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony
śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego)
oraz pokrzywki u dorosłych i młodzieży
(w wieku 12 lat i powyżej)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.5.2025

Data ukończenia: 16 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AKL-Abello A/S

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology
ACAAI	American College of Asthma, Allergy, and Immunology
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ANN	Alergiczny nieżyt nosa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	brak danych
BIL	Bilastyna
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CET	cetyryzyna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIU	przewlekła pokrzywka indukowana (chronic inducible urticaria)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CSACI	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology
CSU	przewlekła pokrzywka spontaniczna (chronic spontaneous urticaria)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CU-Q2oL	kwestionariusz jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DESLO	desloratadyna
DLQI	Dermatologiczny Indeks Jakości Życia (ang. Dermatology Life Quality Index)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EUFOREA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss

GCI	Globalne wrażenie kliniczne (global clinical impression)
GINA	Global Initiative for Asthma
GMMMG	Greater Manchester Medicines Management Group
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GSK	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	ryzyko względne (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INAH	donosowy lek przeciwhistaminowy H1 (ang. intranasal H1-antihistamine)
INCS	kortykosteroid donosowy (<i>intranasal corticosteroid</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iT2OSS	natychmiastowy całkowity wynik 2 symptomów ocznych (instantaneous total 2-ocular symptom score)
iT4NSS	natychmiastowy całkowity wynik 4 symptomów nosowych (instantaneous total 4-nasal symptom score)
iT6SS	natychmiastowy całkowity wynik 6 symptomów (instantaneous total 6-symptom score)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LEVO	lewocetyryzyna
LORA	loratadyna
LPH	leki przeciwhistaminowe
LTRA	antagonista receptora leukotrienowego (ang. leukotriene receptor antagonist)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MedDRA	Międzynarodowy słownik terminologii medycznej (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	miligram
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
mITT	zmodyfikowana populacja ITT (modified intention to treat)
MTSS	średni całkowity wynik oceny nasilenia objawów (Mean Total Symptom Score)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research

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)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat for an additional beneficial outcome)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to treat for an additional harmful outcome)
OAH	doustny lek przeciwhistaminowy (ang. <i>oral antihistamine</i>)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	odpowiedź obiektywna (objective response rate)
OS	przeżycie ogólne (overall survival)
p	istotność statystyczna
PAR	całoroczny alergiczny nieżyt nosa (Perennial allergic rhinitis)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (population, intervention, comparison, outcomes, study)
PKB	produkt krajowy brutto
PLB	placebo
PO	poziom odpłatności
PS	nasilenie świądu (pruritus score)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (Quality of Life)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RQLQ	Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa (rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
rT2OSS	Refleksyjny całkowity wynik 2 symptomów ocznych (reflective total 2-ocular symptom score)
rT4NSS	Refleksyjny całkowity wynik 4 symptomów nosowych (reflective total 4-nasal symptom score)
rT6SS	Refleksyjny całkowity wynik 6 symptomów (reflective total 6-symptom score)
RUPA	rupatadyna

SAR	Sezonowy alergiczny nieżyt nosa (ang. seasonal allergic rhinitis)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SESI	skala stopnia zajęcia obszaru skóry (ang. Scale for Extent of Skin Area Involvement)
SIE	skala intensywności rumienia (Scale for Intensity of Erythema)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SR	Przegląd systematyczny (ang. systematic review)
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
TNSS	Całkowity wynik objawów nosowych (Total Nasal Symptom Score)
TOSS	Całkowity wynik symptomów ocznych (Total Ocular Symptom Score)
TSS	Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (Total Symptom Score)
UAS7	Skala aktywności pokrzywki (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 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analogue scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
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.....	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie.....	10
2.2. Kompletność dokumentacji.....	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe.....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	44
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	45
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	46
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	46
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	46
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56

4.3.	Komentarz Agencji	56
5.	Ocena analizy ekonomicznej	58
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	70
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	75
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	76
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	88
13.	Źródła	89
14.	Załączniki	92

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.02.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.4449.2024.3.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Bellix, bilastinum, tabletki, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991496630
- Wnioskowane wskazanie:

Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji, tj.: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej).

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 X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

Wnioskodawca
Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.02.2025 r., znak PLR.4500.4449.2024.3.RBO (data wpływu do AOTMiT 04.02.2025 r.), 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Bellix (bilastyna), tabletki, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991496630

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.03.2025 r., znak OT.423.0.5.2025.7.KG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.04.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Bellix stosowanego w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Bellix stosowanego w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Analiza ekonomiczna dla leku leku Bellix stosowanego w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku leku Bellix stosowanego w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Bellix stosowanego w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.0.5.2025.7.KG.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Charakterystykę ocenianego produktu leczniczego Bellix prezentuje tabela poniżej.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Bellix®, 20 mg x 30 tab., kod GTIN: 05909991496630
Kod ATC	R06AX29
Substancja czynna	Bilastyna
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bilastyna nie posiada właściwości uspokajających, jest długo działającym antagonistą histaminy z selektywnym powinowactwem do obwodowych antagonistów receptora H1, który nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych. Bilastyna hamuje zależne od histaminy powstawanie bąbli oraz zaczerwienienia skóry przez 24 godziny po przyjęciu pojedynczej dawki
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy
Dawkowanie	20 mg bilastyny (1 tabletką) raz na dobę w celu złagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Tabletkę należy przyjmować godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub wypiciu soku owocowego.

Źródło: ChPL Bellix (aktualizacja 21.02.2024 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	04.10.2022, URPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Produkt leczniczy Bellix jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej).
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Bellix (aktualizacja 21.02.2024 r.).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Bellix nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W 2012 roku Agencja oceniała inny produkt leczniczy zawierający bilastynę – lek Clatra (20 mg, tabletki, 10 sztuk i 30 sztuk). Rada Przejrzystości w stanowisku nr 13/2012 uznała za niezasadne zakwalifikowanie leku Clatra (bilastinum) jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniu: objawowe leczenie uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (całorocznego i sezonowego) oraz pokrzywki. Uzasadnienie stanowiska RP: „Skuteczność kliniczna leku jest podobna do dostępnych terapii, lek jest od nich droższy, zarejestrowany zaledwie 3 lata temu i jego działania niepożądane są mało poznane”¹.

W ramach wniosków refundacyjnych oceniano produkty lecznicze zawierające inne substancje czynne o działaniu przeciwhistaminowym, stosowane we wskazaniu: leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, pokrzywki oraz innych schorzeń alergicznych.

Produkt leczniczy Rupaller (rupatadyna) został oceniony w ramach zlecenia nr 19/2021 we wskazaniu leczenie alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki u dorosłych i młodzieży. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko (SRP 43/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 r.), a Prezes Agencji pozytywną rekomendację (nr 43/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 r.)².

Oprócz tego, w 2013 roku oceniano produkt leczniczy Hitaxa (desloratadyna) we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka (zlecenie nr 224/2013). Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 236/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.) dotyczące prezentacji produktu leczniczego tabletki, 2,5 mg oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 237/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.) dotyczące prezentacji produktu leczniczego tabletki 5 mg. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację (nr 160/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.) dla prezentacji produktu leczniczego tabletki 2,5 mg oraz 5 mg³.

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 ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	207.1. Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt Bellix jest wskazany w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Produkt leczniczy Bellix jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej). Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów z odpłatnością 30%.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

¹ [https://www.oid.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-13-2012-Clatra/Stalowisko_RP_AOTM_13_2012_Clatra_\(bilastyna\)_31i.pdf](https://www.oid.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-13-2012-Clatra/Stalowisko_RP_AOTM_13_2012_Clatra_(bilastyna)_31i.pdf)

² <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7261-19-2021-zlc>

³ <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1461>

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Bellix zakładają finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie proponuje instrumentu podziału ryzyka. Lek jest obecnie dostępny w aptekach.

Tabela 4. Cena preparatu Bellix w wybranych aptekach internetowych.

Prezentacja preparatu Bellix	Cena Detaliczna za op. [PLN]	Cena za DDD [PLN]	Źródło (apteka)
20 mg, tabletki, 10 szt.	14,49	1,449	https://www.doz.pl/
	7,00	0,700	https://www.swiatleku.pl/
	6,99	0,699	https://apteline.pl/
	9,50	0,950	https://www.lekinfo24.pl
20 mg tabletki, 30 szt.	13,00	0,433	https://www.swiatleku.pl/
	13,99	0,466	https://apteline.pl/
	28,99	0,966	https://www.doz.pl/
	17,80	0,593	https://www.lekinfo24.pl

Średnia cena za DDD preparatu Bellix dostępnego w wybranych aptekach internetowych waha się od 0,433 PLN do 1,449 PLN. Zaproponowana przez Wnioskodawcę cena

3.2. Problem zdrowotny

Definicje i podział

Alergiczny nieżyt nosa (ANN), rozpoznanie wg ICD-10 J30.3:

Jest to zapalenie błony śluzowej nosa charakteryzujące się wyciekaniem wydzieliny z nosa lub ściekaniem jej po tylnej ścianie gardła, kichaniem, zatkaniem lub świądem nosa trwającymi ≥ 1 h/d przez ≥ 2 dni.

1) Podział ze względu na czas trwania objawów:

- okresowy – trwający <4 dni/tydz. lub <4 tyg.
- przewlekły – trwający >4 dni/tydz. i >4 tyg.

2) Podział 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 (postać ciężka, jeśli spełnione są wszystkie kryteria)

3) Podział ze względu na alergeny wywołujące objawy

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

4) Podział ze względu na postać:

- uogólniony – z dodatnimi wynikami punktowych testów skórnych lub swoistymi IgE (sIgE) w surowicy
- miejscowy (tzw. entopia; u 20–40% chorych) – z ujemnymi wynikami punktowych testów skórnych i sIgE surowicy, ale dodatnim wynikiem donosowej próby prowokacyjnej z alergenem i obecnością sIgE w wydzielinie z nosa.

Miejscowy i uogólniony ANN mogą współistnieć („podwójny” ANN).

Pokrzywka

Obrzęk skóry właściwej w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, objawiający się charakterystycznym bąblem pokrzywkowym.

Podział ze względu na czas trwania objawów: pokrzywka ostra (<6 tyg.; 2/3 przypadków) i przewlekła (≥6 tyg.).

Podział ze względu na etiologię: pokrzywka samoistna (ostra i przewlekła [z obrzękiem naczynioruchowym, bez obrzęku naczynioruchowego]) i indukowana.

Rozpoznanie

Alergiczny nieżyt nosa: w większości przypadków rozpoznanie można ustalić na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz testów alergenowych. Do identyfikacji przyczynowego alergenu niezbędne jest powiązanie wyników punktowych testów skórnych i/lub oznaczenia asIgE we krwi (jeśli nie ma możliwości wykonania punktowych testów skórnych) z danymi z wywiadu. Określenie alergenu uczulającego nie jest niezbędne dla ustalenia rozpoznania ANN, natomiast jest konieczne do wdrożenia ewentualnej immunoterapii swoistej.

Pokrzywka: Rozpoznanie pokrzywki ustala się na podstawie charakterystycznego wyglądu zmian skórnych, a jej przyczyny – na podstawie danych z wywiadu i badań pomocniczych. W przypadku rozpoznania pokrzywki ostrej dalsza diagnostyka nie jest rekomendowana, chyba że wywiad sugeruje reakcję IgE-zależną.

Epidemiologia

Alergiczny nieżyt nosa może wystąpić w każdym wieku, a częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem. Według danych sprzed 10 lat w Polsce wśród dzieci 6–7-letnich na okresowy ANN choruje średnio około 11%, a na przewlekły ANN około 13% populacji w tym wieku. W grupie dzieci 13–14-letnich jest to odpowiednio 14% oraz 17%. Zachorowalność jest większa wśród mieszkańców aglomeracji miejskich niż na wsi. ANN jest najczęściej stałym elementem tzw. marszu alergicznego. U dzieci w wieku 2–4 lat ANN występuje częściej niż astma.

Pokrzywka: Ostrej pokrzywki doświadcza w ciągu życia 10–25% osób, częściej z atopią. Pokrzywka przewlekła występuje rzadziej i dotyczy 0,5–5% populacji ogólnej. Zdecydowaną większość stanowią incydenty ostrej pokrzywki trwające od kilku godzin do 6 tyg. Pokrzywka może wystąpić w każdym wieku. Ostłą pokrzywkę częściej obserwuje się u dzieci, młodzieży oraz młodych dorosłych, natomiast przewlekłą u kobiet w wieku 20–40 lat. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy występują równocześnie u 50% chorych, u 40% występuje tylko pokrzywka, a izolowany obrzęk naczynioruchowy – u 10%. Częstość występowania pokrzywki u dzieci szacuje się na 2,1–6,7%. Według badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce [ECAP]) najczęstszym typem pokrzywki u dzieci jest pokrzywka ostra, której doświadcza 4,5–15% dzieci. Pokrzywka przewlekła u dzieci występuje rzadziej niż u dorosłych i dotyczy 0,1–3% z nich. Pokrzywka najczęściej występuje u dzieci notuje się w okresie zwiększonej zachorowalności na niektóre infekcje wirusowe (adenowirusy, enterowirusy, rotawirusy, RSV).

Objawy kliniczne, przebieg naturalny, powikłania

Alergiczny nieżyt nosa: objawy ANN występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie od kilku do kilkudziesięciu minut pojawia się wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, kichanie, świąd, a nieco później zatkanie nosa (tzw. wczesna faza reakcji alergicznej). Uwalnianie czynników chemotaktycznych i cytokin powodują również gromadzenie się m.in. eozynofili, mastocytów i limfocytów w błonie śluzowej nosa (tzw. późna faza reakcji alergicznej – występuje po 6–12 h). W wyniku pobudzenia chemotaksji, rekrutacji, aktywacji, różnicowania i wydłużenia przeżycia komórek zapalnych dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego oraz swoistej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa.

Pokrzywka: Typowym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy – swędzący (niekiedy też bolesny lub piekący), porcelanowobiały lub różowy, dobrze ograniczony, otoczony przez rumień, wyniosły ponad powierzchnię skóry, szybko powstający i zwykle szybko ustępujący (<24 h), niepozostawiający zmian na skórze. Bąble mogą się zlewać, tworząc rozmaite kształty i zajmować różną powierzchnię skóry (niekiedy bardzo rozległą). Ostra pokrzywka może się pojawić nagle, w ciągu kilku minut lub godzin, lub przebiegać skrycie, rozwijając się w dłuższym czasie. Charakterystyczne jest szybkie zanikanie 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.

Rokowanie

Alergiczny nieżyt nosa: Odpowiednie leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia dzieci i ich rodziców/opiekunów; właściwie dobrana i stosowana swoista immunoterapia alergenowa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i alergii na kolejne alergeny wziewne. U niektórych chorych po wielu latach trwania ANN objawy się zmniejszają lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin).

Pokrzywka: W pokrzywce ostrej jest dobre – większość zmian zanika samoistnie po kilku dniach lub tygodniach, natomiast większość pokrzywek przewlekłych utrzymuje się lub nawraca nawet przez kilka lub kilkanaście lat. Średni czas trwania pokrzywki przewlekłej wynosi 2–5 lat. W prospektywnym badaniu dotyczącym dzieci z przewlekłą pokrzywką po pierwszym roku remisję stwierdzono u 18% badanych, po 3 latach – u 54%, a po 5 latach – u 68%.

Źródło: Interna Szczeklika⁴:

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów od ukończonego 12. roku życia z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa w 2024 roku wyniosła 100 tys. osób, natomiast łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem J30 (Naczynioruchowy i alergiczny nieżyt nosa) wyniosła ok. 750 tys. osób. Dane te obejmują wszystkich pacjentów, u których sprawozdano inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, bez względu na rodzaj alergenu.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30 i J30.3

Liczba pacjentów > 12 r. ż. z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym)	Rok				
	2021	2022	2023	2024	2025*
J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	82 586	84 749	87 541	98 955	6110
J30 Naczynioruchowy i alergiczny nieżyt nosa	748 024	759 764	740 568	751 789	30 923

* dane za 2025 rok obejmują okres styczeń-marzec

Szacunki ekspertów klinicznych, prof. Marka Jutela oraz prof. Marcina Kurowskiego, Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie alergologii, różnią się od siebie, zwłaszcza w ocenie liczby pacjentów, którzy będą stosować wnioskowany lek w przypadku objęcia go refundacją. Prof. Jutel szacuje tę populację na ok. 100 tys. pacjentów, natomiast prof. Kurowski na 10 tys. pacjentów. Prof. Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii, nie podjęła się oszacowania tej populacji z powodu braku odpowiednich danych.

Tabela 6. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Ekspert	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym) lub pokrzywką		
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
Prof. dr hab. n. med. Marek Jutel Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Ok. 7 milionów	Ok. 5 milionów	Ok. 100 tysięcy
Prof. dr hab. n. med. Marcin Kurowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	3 000 000	30	10 000

⁴ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.3>.
<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.4>.
<https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.167.14.1>.

Ekspert	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym) lub pokrzywką		
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od IgE. ANN jest najczęstszą chorobą alergiczną w polskiej populacji. W ogólnopolskim badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) odnotowano, iż nieżyt nosa ogółem występuje u ok. 37,8% dzieci w wieku 6–7 lat, 34,5% w grupie 13–14- latków, natomiast w grupie osób dorosłych u 36% (22–44 r.ż.). Średnią w całej populacji oceniono na 36%. Pokrzywka to odrębna grupa chorób, która nie wiąże się z ANN. Szacuje się, że 12-22% populacji doświadcza co najmniej jednego rodzaju pokrzywki w życiu. Częstość występowania choroby w krajach europejskich wynosi od 0,1% do 0,8% przy czym ostra postać dotyka ok 16% pacjentów, a na przewlekłą cierpi od 1- 2% populacji ogólnej.	W mojej ocenie jest nie do oszacowania	Nie posiadam takich danych

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA): <https://pta.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP): <https://ptchp.org/>
- Global Initiative for Asthma (GINA): <https://ginasthma.org/reports/>
- European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA): <https://www.euforea.eu/>
- British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI): <https://www.bsaci.org/>
- Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI): <https://www.csaci.ca/>
- American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI): <https://www.aaaai.org/>
- American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI): <https://acaai.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.04.2025 r. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono najnowsze dokumenty towarzystw alergologicznych, opublikowane od 2021 roku, ponadto zdecydowano się uwzględnić zalecenia ARIA 2019, jako standard, do którego odwołują się nowsze wytyczne dotyczące alergicznego nieżyty nosa.

Odnaleziono cztery dokumenty zaleceń ogólnooświatowych: Delphi Study Group 2024, ICAR 2023, EAACI GA2LEN EuroGuiDerm APAAACI 2021, ARIA 2019 (i protokoły aktualizacji zaleceń ARIA 2024-2025).

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie leku przeciwhistaminowego H1 II generacji jako leczenia pierwszego rzutu we wszystkich typach pokrzywki oraz w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek. Leki przeciwhistaminowe nowszej generacji (np. bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna i loratadyna) blokują obwodowe receptory H1, nie przekraczając bariery krew–mózg, co zapobiega występowaniu działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Zgodnie z wytycznymi nie można sformułować żadnych zaleceń co do wyboru konkretnego leku, ponieważ do tej pory brakuje dobrze

zaprojektowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich nowoczesnych leków przeciwhistaminowych H1 II generacji.

Zgodnie z konsensusem ekspertów Delphi Study Group 2024, całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z bilastyną w badaniach nad alergicznym nieżytem nosa była generalnie podobna do tej obserwowanej w przypadku placebo. Niska częstość występowania senności w przypadku bilastyny może mieć duże znaczenie, ponieważ sam alergiczny nieżyt nosa może mieć działanie uspokajające i upośledzać funkcje psychomotoryczne u dotkniętych nim pacjentów.

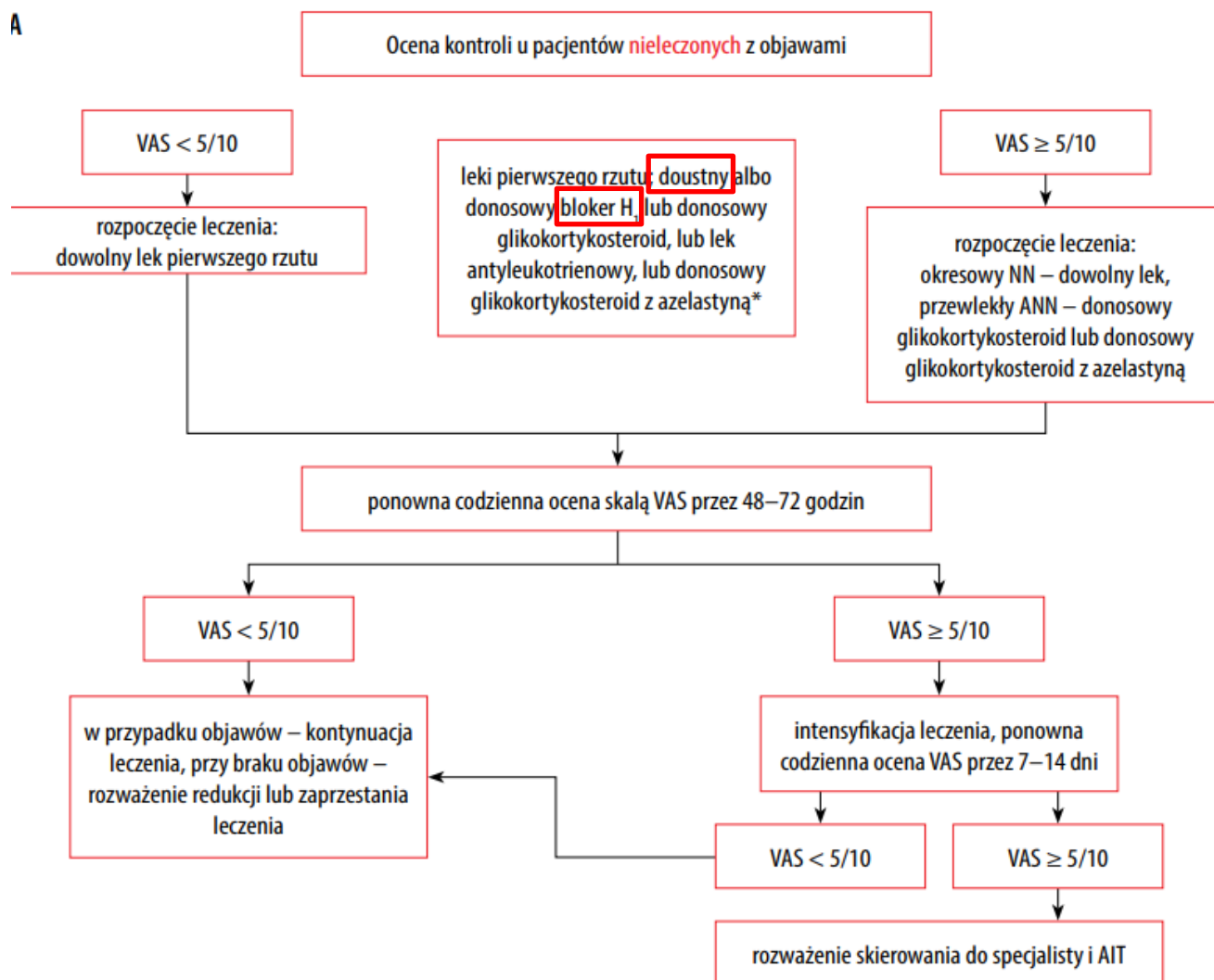
Pacjenci cierpiący na pokrzywkę mogą odnieść korzyści ze stosowania bilastyny ze względu na jej skuteczność w skutecznym łagodzeniu objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej, w tym uczucia swędzenia. Bilastyna jest dobrze tolerowana przez dorosłych pacjentów z pokrzywką, a ogólna częstość występowania działań niepożądanych jest podobna do obserwowanej w przypadku placebo, która pozostaje niezmienna w dłuższej perspektywie, bez dowodów na zwiększoną ospałość w czasie lub wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub funkcje psychomotoryczne.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Delphi Study Group 2024 (Świat)	<u>Bilastyna w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki: wyniki międzynarodowego badania Delphi</u> Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wymagają szybkiego, skutecznego i niesedatywnego leczenia, a większość nowoczesnych doustnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji spełnia te kryteria. (49 respondentów, 96% zgody, 59% zdecydowanej zgody). Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji są lekami przeciwhistaminowymi H1 z wyboru w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u dzieci ze względu na ich wysoką selektywność wobec receptorów H1, skuteczność kliniczną, minimalne działania niepożądane na funkcje poznawcze i długotrwałą tolerancję. (49 respondentów, 98% zgody, 71% zdecydowanej zgody). Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji H1 odpowiadają profilowi idealnego leku przeciwhistaminowego w leczeniu ostrej i przewlekłej pokrzywki i dlatego są zalecane jako terapia pierwszego rzutu. (49 respondentów, 96% zgody, 76% zdecydowanej zgody). Ze względu na swój profil farmakologiczny bilastyna spełnia większość kryteriów EAACI/ARIA dla leków stosowanych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa. (48 respondentów, 96% zgody, 71% zdecydowanej zgody) Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z bilastyną w badaniach nad alergicznym nieżytem nosa była generalnie podobna do tej obserwowanej w przypadku placebo. Niska częstość występowania senności w przypadku bilastyny może mieć duże znaczenie, ponieważ sam alergiczny nieżyt nosa może mieć działanie uspokajające i upośledzać funkcje psychomotoryczne u dotkniętych nim pacjentów. (48 respondentów, 96% zgody, 56% zdecydowanej zgody) Pacjenci cierpiący na pokrzywkę mogą odnieść korzyści ze stosowania bilastyny ze względu na jej skuteczność w skutecznym łagodzeniu objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej, w tym uczucia swędzenia. (48 respondentów, 98% zgody, 67% zdecydowanej zgody) Bilastyna jest dobrze tolerowana przez dorosłych pacjentów z pokrzywką, a ogólna częstość występowania działań niepożądanych jest podobna do obserwowanej w przypadku placebo, która pozostaje niezmienna w dłuższej perspektywie, bez dowodów na zwiększoną ospałość w czasie lub wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub funkcje psychomotoryczne. (48 respondentów, 96% zgody, 65% zdecydowanej zgody) Wytyczne opracowano przy pomocy zmodyfikowanej metody Delfickiej. Rekomendacje zostały poddane głosowaniu przez Panel Ekspertów za pośrednictwem dedykowanej platformy internetowej, przy użyciu pięciopunktowej skali Likerta (1 = zdecydowanie się nie zgadzam; 2 = nie zgadzam się; 3 = niezdecydowany; 4 = zgadzam się; 5 = zdecydowanie się zgadzam). Konsensus zdefiniowano jako 80% zgodności dla wyników 4+5 (zgadzam się lub zdecydowanie się zgadzam).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ICAR 2023 (Świat)	<u>Miedzynarodowy konsensus dotyczący alergicznego nieżytu nosa</u> Doustne leki przeciwhistaminowe H1 Łączna ocena dowodów: A (Poziom 1: 19 badań, poziom 4: 5 badań) Korzyść: Zmniejszenie objawów AR. Szkody: W porównaniu z doustnymi lekami przeciwhistaminowymi pierwszej generacji, nowsze leki przeciwhistaminowe mają mniej działań niepożądanych na ośrodkowy układ nerwowy i działanie przeciwocholinergiczne. Leki przeciwhistaminowe nowszej generacji (np. bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna i loratadyna) blokują obwodowe receptory H1, nie przekraczając bariery krew–mózg, co zapobiega występowaniu działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Działania niepożądane leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji mogą być bardziej widoczne u osób starszych. Koszt: Niewielki. Biorąc pod uwagę ulepszony profil działań niepożądanych, nowsze generacje doustnych leków przeciwhistaminowych mają również niższe koszty pośrednie niż doustne leki przeciwhistaminowe H1 pierwszej generacji. Ocena korzyści i szkód: Korzyści przewyższają szkody w przypadku stosowania nowszych generacji doustnych leków przeciwhistaminowych H1 w przypadku AR. Osądy wartościujące: Doustne leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji nie są zalecane w leczeniu AR ze względu na ich działania niepożądane na ośrodkowy układ nerwowy i działanie antycholinergiczne. Poziom polityki: Zdecydowane zalecenie stosowania nowszych generacji doustnych leków przeciwhistaminowych w przypadku AR. Interwencja: Nowsze generacje doustnych leków przeciwhistaminowych można rozważyć w leczeniu AR.
EAACI GA2LEN EuroGuiDerm APAAACI 2021 (Świat)	<u>Miedzynarodowe wytyczne EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/ APAAACI dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki</u> Zalecamy stosowanie leku przeciwhistaminowego H1 II generacji jako leczenia pierwszego rzutu we wszystkich typach pokrzywki. Silny konsensus (100% zgodności). Oparte na dowodach i konsensusie. Większość, choć nie wszystkie, leków przeciwhistaminowych H1 II generacji została przebadana specjalnie w zakresie pokrzywki, a dowody przemawiają za stosowaniem bilastyny, cetyryzyny, desloratadyny, ebastyny, feksofenadyny, lewocetyryzyny, loratadyny i rupatadyny. Jako objawowe leczenie pierwszego rzutu w przypadku pokrzywki zalecamy stosowanie nowoczesnych leków przeciwhistaminowych H1 II generacji w standardowych dawkach. Nie można jednak sformułować żadnych zaleceń co do wyboru konkretnego leku, ponieważ do tej pory brakuje dobrze zaprojektowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich nowoczesnych leków przeciwhistaminowych H1 II generacji w leczeniu pokrzywki. Sugerujemy ostrożne stosowanie tego samego algorytmu leczenia (np. dawka dostosowana do masy ciała) u dzieci z przewlekłą pokrzywką. Silny konsensus (≥90% zgodności). Konsensus ekspertów. Leki przeciwhistaminowe H1 II generacji o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w populacji pediatrycznej to bilastyna [Novak 2016], cetyryzyna [Nayak 2017], desloratadyna [Gupta 2007a, Gupta 2007b], feksofenadyna [Meltzer 2004], lewocetyryzyna [Pampura 2011], loratadyna [Nayak 2017] i rupatadyna [Potter 2016]. U dzieci z pokrzywką należy wziąć pod uwagę wiek i dostępność, ponieważ nie wszystkie leki są dostępne w postaci syropu lub szybko rozpuszczających się tabletek odpowiednich dla dzieci. Najniższy wiek określony w rejestracji różni się również w zależności od kraju. Wszystkie dalsze kroki powinny opierać się na indywidualnych rozważaniach i być podejmowane ostrożnie, ponieważ zwiększenie dawki leków przeciwhistaminowych i dalsze opcje terapeutyczne nie zostały dobrze zbadane u dzieci. Siła zaleceń: „Zalecamy” - Silne zalecenie dotyczące stosowania interwencji. Uważamy, że wszyscy lub prawie wszyscy świadomi ludzie dokonaliby wyboru na korzyść tej interwencji. Lekarze klinicyści nie będą musieli poświęcać tyle czasu na proces podejmowania decyzji z pacjentem, ale mogą go poświęcić na przezwycięzanie barier we wdrażaniu i przestrzeganiu zaleceń. W większości sytuacji klinicznych zalecenie można przyjąć jako zasadę. „Sugerujemy” - Słabe zalecenie za stosowaniem interwencji. Uważamy, że większość świadomych osób dokonałaby wyboru na korzyść zastosowania tej interwencji, ale pewna liczba nie. Lekarze i inni świadczeniodawcy będą musieli poświęcić więcej czasu na proces wspólnego podejmowania decyzji. Decydenci będą musieli angażować wiele zainteresowanych stron, a kształtowanie decyzji będzie wymagało merytorycznej dyskusji.

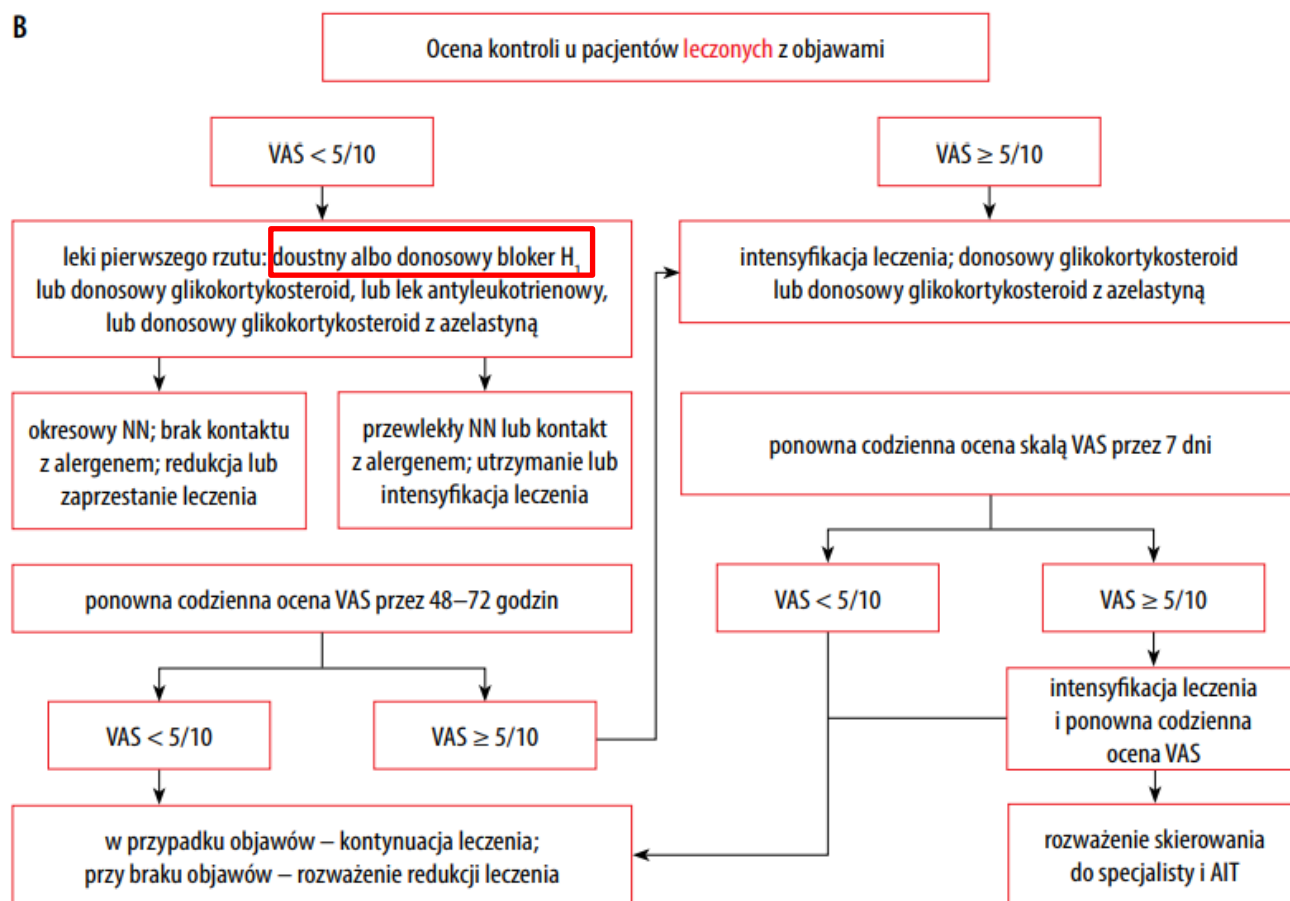
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ARIA 2019, 2024 (Świat)	<u>Zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – nowe wytyczne dotyczące alergicznego nieżyty nosa i jego wpływ na astmę (ARIA) 2019</u> Wybór farmakoterapii właściwej dla pacjentów z ANN ma na celu uzyskanie kontroli choroby Nowe wytyczne dotyczące farmakoterapii ANN: Jako podstawę wykorzystano aktualne zalecenia oparte na metodologii GRADE, przetestowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej za pomocą technologii mobilnej oraz w badaniach przeprowadzonych w komorach alergenowych. Na podstawie nowych wytycznych udoskonalono algorytm MASK (Mobile Airways Sentinel Network) stosowany w leczeniu pacjentów z ANN, zaproponowany przez grupę opracowującą konsensus. <u>Nieżyt nosa z objawami spojówkowymi i bez tych objawów u młodzieży i dorosłych:</u> Leki pierwszego rzutu; doustny albo donosowy bloker H1 lub donosowy glikokortykosteroid, lub lek antyleukotrienowy, lub donosowy glikokortykosteroid z azelastyną Doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe H1 są mniej skuteczne niż donosowe glikokortykosteroidy (INCS) w kontrolowaniu wszystkich objawów nieżyty nosa. Są jednak skuteczne u wielu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby i często pacjenci chętniej wybierają leki doustne niż donosowe Porównanie doustnych leków przeciwhistaminowych H1 z donosowymi daje różne wyniki w poszczególnych wytycznych i nie wypracowano ostatecznych wniosków Wszystkie zalecane leki uważa się za bezpieczne w standardowej dawce. Doustne leki przeciwhistaminowe H1 pierwszej generacji mają działanie sedatywne i należy ich unikać, podobnie jak zbyt długiego stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne błony śluzowej nosa. <u>Zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa zorientowana na pacjenta, wspomagana cyfrowo i z udziałem sztucznej inteligencji (ARIA 2024)</u> Interwencje w opiece zdrowotnej zazwyczaj skutkują korzyściami i szkodami. Wartości i preferencje pacjentów dotyczą względnej wagi, jaką pacjenci przypisują konkretnym korzyściom i szkodom. Uwzględnienie ich jest niezbędne dla wytycznych skoncentrowanych na pacjencie. W przypadku AR leki przeciwhistaminowe mogą prowadzić do zmniejszenia objawów alergii (korzyści) i do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ryzyko). Aby sformułować zalecenia dotyczące leków przeciwhistaminowych, należy wziąć pod uwagę wagę, jaką pacjenci przypisują możliwości poprawy objawów nosowych w porównaniu z ryzykiem wystąpienia łagodnych działań niepożądanych. Wartości i preferencje są jednym z kryteriów ram GRADE EtD.



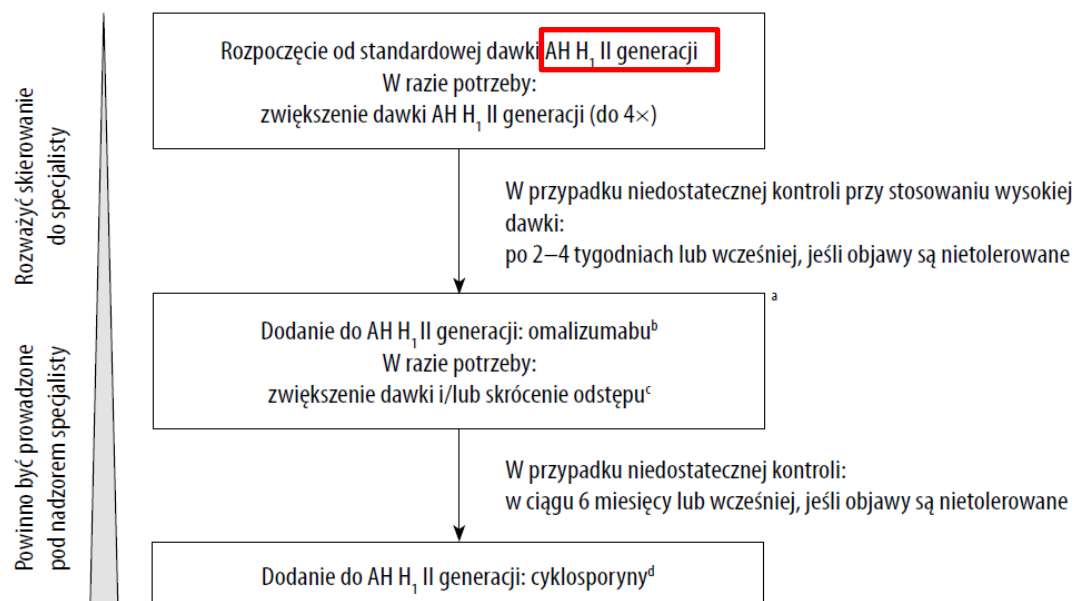
*Rozważenie donosowego glikokortykosteroidu z azelastyną, gdy wcześniejsze leczenie było nieskuteczne.

Rysunek 1. Algorytm typu step-up u pacjentów nieleczonych, z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe). Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli po rozpoczęciu leczenia utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dośpojętkowe (źródło: Samoliński 2019 - ARIA 2019)

B



Rysunek 2. B – Algorytm typu step-up u pacjentów leczonych, z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe). Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dospelówkowe (źródło: Samoliński 2019 - ARIA 2019)



^a Leczenie drugiego i trzeciego rzutu dotyczy tylko CU.

^b 300 mg co 4 tygodnie.

^c Do 600 mg co 2 tygodnie.

^d Do 5 mg/kg m.c.

Rysunek 3. Zalecany algorytm leczenia pokrzywki. AH – lek przeciwhistaminowy, CU – przewlekła pokrzywka, GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (grupa robocza) (źródło: EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021)

Pierwszy rzut = wysoka jakość danych naukowych: niski koszt i ogólnodostępność (np. nowoczesne leki przeciwhistaminowe H₁ II generacji są dostępne również w krajach rozwijających się, przeważnie tańsze niż stare leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym), w przeliczeniu na dawkę dobową, ponieważ okres półtrwania jest znacznie dłuższy oraz istnieje bardzo dobry profil bezpieczeństwa i dobra skuteczność. Drugi rzut (omalizumab jako leczenie dodatkowe do leku przeciwhistaminowego H₁ II generacji) = wysoka jakość dowodów: wysokie koszty, bardzo dobry profil bezpieczeństwa, bardzo dobra skuteczność. Trzecia linia (cyklosporyna jako leczenie dodatkowe) = wysoka jakość dowodów: średnie do wysokich kosztów, umiarkowany profil bezpieczeństwa, dobra skuteczność. Krótki cykl leczenia glikokortykosteroidami = niska jakość dowodów: niska cena, dostępność na całym świecie, dobry profil bezpieczeństwa (tylko w przypadku krótkiego cyklu), dobra skuteczność podczas przyjmowania leku, ale nieodpowiednie do długotrwałego leczenia

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi: od Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk oraz od konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie alergologii prof. dr hab. n. med. Marka Jutela i prof. dr hab. n. med. Marcina Kurowskiego. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Marek Jutel Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Marcin Kurowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii			Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii			
Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów	Inne leki przeciwhistaminowe Niektóre podlegają refundacji	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących obecnie/po objęciu refundacją	Czy technologia jest refundowana	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących obecnie/po objęciu refundacją	Czy technologia jest refundowana	
		Clatra	40 / 30	Nie	Bilastyna	b.d	Nie	
		Bilagra	15 /10	Nie	Cetyryzyna	b.d.	Tak 30%	
		Bilastyna	15 /10	Nie	Desloratadyna	b.d.	Tak 30%	
		Belix	10 /30	Nie	Feksofenadyna	b.d.	Nie	
		Clatexo	10 /10	Nie Technologia najtańsza	Lewocetyryzyna	b..d.	Tak 30%	
		Bilant	10 /10		Loratadyna	b.d.	Tak 30%	
					Rupatadyna	b.d.	Tak 30%	
		Referencje: dane kliniczne	W praktyce klinicznej stosowanych jest ok. 13 leków przeciwhistaminowych, w tym najczęściej 7 drugiej i trzeciej generacji. Należy podkreślić, że leki przeciwhistaminowe są stosowane w wielu jednostkach chorobowych, nie tylko w pokrzywce i ANN. Ponadto w przedmiotowych jednostkach chorobowych leczenie jest zwykle wieloskładnikowe, rzadko w oparciu monoterapię lekiem przeciwhistaminowym. Wiele leków z tej grupy jest dostępnych bez recepty. Stąd ocena odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki, nawet w oparciu o dane sprzedażowe, jest trudna					
			Referencje: plikacja mependium (MP), dostęp, 11.04.2025 roku, obwieszczenie Ministra Zdrowia z 1.04.2025 roku					

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Marek Jutel Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Marcin Kurowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Istotne klinicznie punkty końcowe	Skoring objawów alergicznego nieżytu nosa (ann) Skoring nasilenia pokrzywki	Redukcja nasilenia objawów dziennych i nocnych Poprawa jakości życia	ANN 1. Zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek oraz zużycia doraźnych leków objawowych ocenianych łącznie. Stosuje się skalę od 0 do 3 punktów dla 6 objawów nosowych i ocznych (maksymalnie 18 punktów) oraz zużycia leków w skali od 0 do 3 punktów, uwzględniając leki przeciwhistaminowe, steroidy donosowe oraz steroidy systemowe. 2. Zmniejszenie objawów i poprawa kontroli astmy (o ile dotyczy). 3. Poprawa jakości życia oceniana przy użyciu zwalidowanych kwestionariuszy. Pokrzywka: oceniana skalą UAS7, obejmująca: 1. Bąble pokrzywkowe (liczba): 0- nie występują, 1- 50 bąbli /24h 2. Świąd (0-3): 0-brak, 1- występuje, ale nie jest dokuczliwy, 2-dokuczliwy, ale nie zaburza codziennej aktywności ani snu, 3- nasilony, zaburza codzienną aktywność i sen UAS7 – suma punktów 0-6 dla każdego dnia jest sumowana przez tydzień (maksymalny tygodniowy wskaźnik = 42)
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Redukcję skoringu objawów ann oraz pokrzywki Poprawa indeksu jakości życia	Ocena kliniczna W przypadku pokrzywki redukcja wskaźnika UAS7 o 9,5-10,5 (MCID)	ANN 1. Nasilenie objawów ocenia się zwykle półilościowo w skali 4-stopniowej – od 0 do 3, w której 0 oznacza brak objawu, a kategorie od 1 do 3 – odpowiednio niewielkie, średnie i duże nasilenie objawu. Objawy ocenia się codziennie, w ciągu tygodnia lub miesiąca. Najczęściej stosuje się skalę objawów dobowych. Dodatkowo można ocenić liczbę dni tzw. dobrych (bez objawów i stosowania leków dodatkowych) i dni tzw. najgorszych (z największym nasileniem objawów). 2. Mniejsza duszność lub jej brak, bez odczuwalnych świstów w klatce piersiowej. W ocenie można również posługiwać się liczbą wizyt w POZ, AOS, liczbą hospitalizacji. 3. Może to być skala wizualno-analogowa (visual analogue scale – VAS) w postaci 10-centymetrowej linii, której początek oznacza najgorszą, a koniec (10 cm) – najlepszą jakość życia. Różnica 2 punktów jest istotna. Pokrzywka Zmniejszenie świądu i liczby bąbli pokrzywkowych wg skali UAS7
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Obecnie dostępna jest szeroka oferta leków przeciwhistaminowych	Na rynku znajduje się wiele leków przeciwhistaminowych o podobnym lub zbliżonym mechanizmie działania. Wiele z nich podlega refundacji. Wypełnienie tabeli z pkt 3 test problematyczne, ze względu na to, że ceny	Nie ma problemów

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Marek Jutel Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Marcin Kurowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Szersze zastosowanie terapii biologicznych	poszczególnych leków przeciwhistaminowych są zróżnicowane, a w wielu wypadkach refundacji podlega dany preparat oryginalny lub generyczny, podczas gdy inne zawierające tę samą substancję czynną — refundacji nie podlegają. Objęcie refundacją wszystkich preparatów zawierających daną substancję czynną.	W aspekcie leków przeciwhistaminowych nie widzę takiego rozwiązania — dostępność do leków przeciwhistaminowych w Polsce jest aktualnie zapewniona.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Bellix w omawianym wskazaniu Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Brak istotnych możliwości nadużyć Pacjenci słabo odpowiadający na leczenie innymi lekami przeciwhistaminowymi	W przypadku uzyskania refundacji preparat Bellix osiągnie przewagę nad innymi preparatami bilastyny stosowanymi we wnioskowanych wskazaniach. Nie przewiduję możliwości nadużywania ani niewłaściwego zastosowania w przypadku jednoznacznego określenia wskazań refundacyjnych Nie	Nie widzę W mojej ocenie nie, choć leki należy zlecać indywidualnie dopasowane dla pacjenta. Mogą się zdarzyć działania niepożądane po jednym leku (np. senność), które nie wystąpią po podaniu innego leku przeciwhistaminowego
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Nie ma	Bilastyna działa najefektywniej, jeśli zachowana jest 1-godzinna przerwa między przyjęciem a posiłkiem bądź 2-godzinna między posiłkiem a przyjęciem tabletki. Z tego względu korzyści z zastosowania preparatów bilastyny ograniczone są do stosowania doustnego w określonych godzinach. Lek jest mniej przydatny w przypadku konieczności zastosowania doraźnego, jego skuteczność może być zredukowana nawet o 20%.	Jak wyżej – działania niepożądane. Ponadto wymienione jednostki chorobowe zwykle wymagają terapii złożonych z więcej niż jednego leku.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak	Nie widzę innych niż przedstawione w poprzednim punkcie.	Nie widzę problemów

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2025 poz. 23) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje czynne z grupy limitowej: 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne: cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna. Zakres wskazań refundacyjnych obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Cetirizine dihydrochloride							
Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	6,48	7,02	9,00	30%	3,20
Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	10,02	10,63	13,51	30%	4,66
Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	10,80	11,45	13,51	30%	6,00
Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990569441	10,79	11,44	13,51	30%	5,39
Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215250	19,39	20,55	27,01	30%	7,34
Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	7,10	7,64	9,00	30%	4,18
Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990184637	10,79	11,44	13,51	30%	5,99
Desloratadinum							
Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991032838	10,91	11,57	13,51	30%	6,12
Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991032852	31,69	33,59	40,52	30%	13,29
Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990969654	9,64	10,23	13,51	30%	4,78
Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990969678	27,49	29,14	37,20	30%	11,16
Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990964611	10,91	11,57	13,51	30%	5,51
Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991359454	7,56	8,10	12,11	30%	3,63
Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	08901175035427	15,53	16,46	22,98	30%	6,89
Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991359478	23,27	24,67	32,73	30%	9,82
Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	9,18	9,73	13,51	30%	4,28
Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	05902020241669	17,82	18,89	25,41	30%	7,62
Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2,5 mg	30 szt.	05909990981359	7,05	7,59	6,75	30%	5,11
Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 szt.	05909990981373	14,09	14,94	13,51	30%	9,49
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991499785	18,36	19,46	25,98	30%	7,79

Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991480172	18,52	19,63	26,15	30%	7,85
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990994533	19,33	20,49	27,01	30%	8,10
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991499792	27,54	29,19	37,25	30%	11,18
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991480189	27,76	29,42	37,48	30%	11,24
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990994540	27,81	29,48	37,54	30%	11,26
Levocetirizine / Levocetirizini dihydrochloridum							
Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907695215014	26,30	27,87	25,21	30%	14,80
Alergimed, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	08595566452292	10,40	11,03	13,51	30%	5,58
Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 szt.	05909990656929	10,37	10,99	9,00	30%	7,53
Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990656936	13,18	13,96	12,60	30%	8,94
Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990656943	15,55	16,48	13,51	30%	11,03
Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991462475	30,67	32,51	40,52	30%	12,21
Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991192600	36,67	38,87	40,52	30%	18,57
Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	31,00	32,85	40,52	30%	12,55
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990904129	14,85	15,75	12,60	30%	9,66
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05906414000726	20,06	21,25	25,21	30%	8,85
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05906414000733	30,08	31,88	37,81	30%	11,84
Lirra, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990790807	9,72	10,30	12,60	30%	5,28
Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05902020241133	19,55	20,73	25,21	30%	9,31
Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05902020241140	29,27	31,03	37,81	30%	12,31
Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	14,53	15,40	12,60	30%	9,34
Zyx, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05907695215267	29,97	31,77	37,81	30%	11,74
Loratadinum							
Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	11,90	12,61	13,51	30%	7,16
Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	23,80	25,23	27,01	30%	12,84
Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	37,91	40,19	40,52	30%	19,89
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	12,10	12,82	13,51	30%	6,63
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	23,91	25,35	27,01	30%	11,66
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	35,96	38,12	40,52	30%	16,04

Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	12,42	13,17	13,51	30%	6,95
Rupatadinum							
Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991429881	25,20	26,71	35,28	30%	10,58

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Stale postacie farmaceutyczne: cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna	Leki antyhistaminowe II generacji refundowane w Polsce w grupie limitowej 207.1 stosowane w identycznych wskazaniach jak wnioskowana technologia. Bilastyna jest lekiem antyhistaminowym II generacji. Wnioskowana technologia jest stałą postacią (tabl.) stąd komparatorami powinny być tylko postacie stałe.	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 jako komparator w populacji docelowej dla produktu leczniczego Bellix przyjmuje inne *leki antyhistaminowe II generacji refundowane w Polsce w grupie limitowej 207.1 stosowane w identycznych wskazaniach jak wnioskowana technologia*.

W ocenie analityków Agencji wybrane komparatory rzeczywiście odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną. Wnioskodawca wybrał interwencje, które mogą częściowo zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię.

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 analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej): z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym); z pokrzywką.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Pacjenci bezobjawowi.	-
Interwencja	Bilastyna (Bellix®)	Leczenie inne niż bilastyna (Bellix®)	-
Komparatory	Substancje czynne z grupy 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, tj. cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna	Leczenie inne niż zdefiniowane komparatory.	-
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym): • zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS); • zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS); W zakresie skuteczności w pokrzywce: • zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS); • zmiana w zakresie skali liczby bąbli; • zmiana w zakresie skali intensywności rumienia; • zmiana w zakresie nasilenia świądu; W zakresie bezpieczeństwa: • sedacja/senność; • zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	-
Inne kryteria	Brak	-	-

Kryteria selekcji badań wtórnych – kryteria włączenia: populacja, interwencja, komparatory i punkty końcowe: zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych. Typ badań: Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.

Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej – kryteria włączenia: populacja, interwencja i punkty końcowe: zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych; komparatory: dowolne; typ badań: Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence): prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).

Kryteria wykluczenia przedstawiono w rozdz. 2.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library, a także w rejestrach badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Jako datę wyszukiwania podano 10.10.2024 r. dla badań pierwotnych i wtórnych i 25.09.2024 r. dla badań skuteczności praktycznej.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie PubMed z zastosowaniem haseł dotyczących stosowania bilastyny we wnioskowanych wskazaniach. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 4.03.2025 r. W wyniku wyszukiwania własnego, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 badań RCT dotyczących leczenia objawowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego):

- Bachert 2009 (bilastyna vs desloratadyna);
- Grace 2021 (bilastyna vs rupatadyna vs lewocetyryzyna);
- Kuna 2009 (bilastyna vs cetyryzyna);
- Locks 2017 (bilastyna vs loratadyna)
- Sastre 2012 (bilastyna vs cetyryzyna);
- Vanitha 2021 (bilastyna vs lewocetyryzyna);

oraz 12 badań RCT dotyczących leczenia pokrzywki:

- Chen 2024 (bilastyna vs lewocetyryzyna);
- Podder 2020 (bilastyna vs lewocetyryzyna);
- Rajendran 2024 (bilastyna vs lewocetyryzyna);
- Shah 2022 (bilastyna vs lewocetyryzyna);
- Sinha 2023 B (bilastyna vs cetyryzyna);
- Zuberbier 2010 (bilastyna vs lewocetyryzyna vs placebo);
- Anuradha 2010 (loratadyna vs lewocetyryzyna);
- Dakhale 2014 (cetyryzyna vs rupatadyna);
- Monroe 2003 (desloratadyna vs placebo);
- Nettis 2004 (desloratadyna vs placebo);

- NCT01916967 (desloratadyna vs placebo);
- NCT00264303 (lewocetyryzyna vs desloratadyna).

W leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego), na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego bilastyny vs desloratadyna (Bachert 2009), vs rupatadyna (Grace 2021), vs lewocetyryzyna (Grace 2021, Vanitha 2021), vs cetyryzyna (Kuna 2009, Sastre 2012) oraz vs loratadyna (Locks 2017 – oceniana tylko jakość życia).

W leczeniu pokrzywki, na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego bilastyny vs lewocetyryzyna (Chen 2024, Podder 2020, Rajendran 2024, Shah 2022, Zuberbier 2010), vs cetyryzyna (Sinha 2023 B) oraz porównań pośrednich bilastyny vs loratadyna za pomocą wspólnego komparatora — leku lewocetyryzyna (Anuradha 2010), vs rupatadyna za pomocą wspólnego komparatora — leku cetyryzyna (Dakhale 2014) oraz vs desloratadyna za pomocą wspólnych komparatorów — leku lewocetyryzyna oraz placebo (Monroe 2003, Nettis 2004, NCT01916967, NCT00264303).

Do analizy efektywności praktycznej bilastyny włączono badania: Inui 2019 i Shah 2020 dotyczące skuteczności bilastyny, Kumaran 2024 - dotyczące bezpieczeństwa (wszystkie badania obejmowały pacjentów z pokrzywką).

Do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- metaanalizę sieciową Phinyo 2021 dotyczącą stosowania leków antyhistaminowych drugiej generacji u pacjentów z pokrzywką,
- przegląd systematyczny z metaanalizą Singh 2022 dotyczący stosowania bilastyny w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek,
- przegląd systematyczny z metaanalizą Snidvongs 2017 dotyczący efektu sedatywnego lewocetyryzyny w porównaniu z placebo i innymi lekami antyhistaminowymi, m.in. z bilastyną.

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań eksperymentalnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania: Bachert 2009 Źródło finansowania: Badanie finansowane FAES FARMA S.A.	Badanie: Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Desloratadyna 5 mg; Placebo Czas obserwacji: 2 tygodnie Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: • Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku 12–70 lat. • Udokumentowana historia sezonowego alergicznego nieżytu nosa (SAR) przez co najmniej 2 lata. • Pozytywny test skórny (bąbel ≥ 3 mm większy niż kontrola rozcieńczenia) na przynajmniej jeden alergen sezonowy specyficzny dla ich lokalizacji geograficznej, w tym: ○ Różne pyłki traw (Bermuda, Żyto, Słodka trawa, Niebieska trawa, Żyto wieczne, Trawa Timothy) ○ Pyłki drzew (brzoza, cyprys, dąb, oliwka, platan, buk, olcha, orzech laskowy, jesion biały, wierzba). • Pacjenci z pozytywnym testem skórnym na alergeny całoroczne (w tym roztocza kurzu domowego, pleśnie, koty, psy, świnki morskie i króliki), ale bez objawów całorocznego alergicznego nieżytu nosa (PAR). • Minimalny wynik objawów nosowych (NSS) wynoszący co najmniej 36, uzyskany jako suma sześciu ocen w ciągu ostatnich 3 dni okresu przesiewowego. • Pacjenci zasadniczo wolni od leków w momencie włączenia do badania. Kryteria wykluczenia: • Pacjenci z nadwrażliwością na H1 antyhistaminy lub benzimidazole. • Pacjenci przyjmujący: ○ H1 lub H2 antyhistaminy w ciągu 3 dni do 6 tygodni.	Pierwszorzędowy: Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) Pozostałe: Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS); Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS); Globalne wrażenie kliniczne badacza; Dyskomfort z powodu nieżytu nosa; Jakość życia (QOL)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Systemowe lub donosowe kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni. - Donosowe i systemowe dekonestyanty w ciągu 3 dni przed randomizacją. - Pacjenci, którzy otrzymywali immunoterapię (z wyjątkiem stabilnej dawki w ciągu ostatniego miesiąca i bez podawania w ciągu 24 godzin przed wizytą). - Pacjenci przyjmujący leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (w tym antydepresanty, sedatywy, leki przeciwłękowe, nasenne, opioidy, neuroleptyki) w dowolnym czasie. - Pacjenci, którzy przeszli operację nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy. - Osoby z polipami nosa, istotną deformacją przegrody nosowej, ostrym lub przewlekłym zapaleniem zatok. - Pacjenci z jakąkolwiek istotną chorobą kliniczną (sercowo-naczyniową, neurologiczną, wątrobową, nerkową lub nowotworową). - Historia nadużywania alkoholu. - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Liczba pacjentów: N= 721 (ITT) Interwencja: n=233 Desloratadyna: n=242 Placebo: n=245	
Akronim badania: Grace 2021 Źródło finansowania: Brak finansowania badania.	Badanie: Prospektywne, randomizowane, otwarte Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Lewocetyryzyna 5 mg; Rupatadyna 10 mg Czas obserwacji: 2 tygodnie Hipoteza: B.d.	Kryteria włączenia: - Zakres wieku: 18–55 lat. - Pacjenci płci męskiej i żeńskiej. - U pacjenta zdiagnozowano AR. - Pacjenci z objawami klinicznymi trwającymi co najmniej 1 miesiąc lub dłużej. - Pacjenci gotowi wyrazić świadomą zgodę. Kryteria wykluczenia: >50 lat i poniżej 18 lat. - Pacjenci z innymi chorobami układowymi (niewydolność serca, wątroby, nerek itp.). - Pacjenci z historią fizycznych objawów patologii nosa. - Pacjenci z historią znanej alergii na badany lek. - Pacjenci z ciężkim upośledzeniem odporności. - Pacjenci przyjmujący leki jednocześnie (makrolidy, leki przeciwgrzybicze i sterydy), kobiety w ciąży i karmiące piersią. - Pacjenci nieprzestrzegający zaleceń. Liczba pacjentów: N= 90 (ITT) Interwencja: n=30 Lewocetyryzyna: n=30 Rupatadyna: n=30	Wszystkie: Zmiana w zakresie AEC; Zmiana w zakresie TNSS
Akronim badania: Kuna 2009 Źródło finansowania: Badanie finansowane FAES FARMA S.A.	Badanie: Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Cetyryzyna 10 mg; Placebo Czas obserwacji: 2 tygodnie	Kryteria włączenia: - Mężczyźni i kobiety w wieku 12–70 lat. - Udokumentowana historia kliniczna SAR spowodowanego specyficznymi alergenami pyłkowymi (w tym trawa Bermuda, żyto, trawa słodka, trawa niebieska, żyto wieczne, trawa Timothy, brzoza, cyprys, dąb, oliwka, płatan, buk, olcha, orzech laskowy, jesion biały i wierzba) przez co najmniej 2 lata. - Pozytywny wynik testu skórno (SPT) lub pozytywny wynik testu na swoiste IgE (RAST) dla co najmniej jednego sezonowego alergenu w ciągu ostatniego roku.	Pierwszorzędowy: Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) Pozostałe: Ocena nasilenia objawów nosowych (NSS); Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem (NNSS); Globalne wrażenie kliniczne badacza; Dyskomfort z powodu niezżytu nosa;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Hipoteza: Superiority	• Umiarkowany do umiarkowanie ciężkiego wynik NSS wynoszący co najmniej 36 na 72 w ciągu ostatnich 3 dni okresu przesiewowego. • Natychmiastowy NSS wynoszący co najmniej 6 na 12 w dniu randomizacji. • Pozytywny wynik testu skórniego na alergen perenne (w tym roztocza kurzu domowego, pleśń, koty, psy, świnki morskie i króliki) bez historii PAR. Kryteria wykluczenia: • Polipy nosa lub skrzywienie przegrody nosowej. • Znaczna deformacja strukturalna nosa lub interwencja nosa w ciągu ostatnich 6 miesięcy. • Ostre lub przewlekłe zapalenie zatok. • Historia nadwrażliwości na leki przeciwhistaminowe, imidazole lub laktozę. • Przyjmowanie: ◦ Kortykosteroidów w ciągu ostatnich 4 tygodni. ◦ Loratadyny lub desloratadyny w ciągu ostatnich 10 dni. ◦ Leków antyleukotrienowych lub ketotifen w ciągu ostatnich 2 tygodni. ◦ Makrolidów, imidazoli, leków przeciwcholinergicznych lub dekongestantów w ciągu ostatnich 3 dni. ◦ Immunoterapia w ciągu 2 lat (chyba że stabilna dawka przez 1 miesiąc). • Historia nadużywania alkoholu i narkotyków. • Jakiegokolwiek istotne klinicznie schorzenia (sercowo-naczyniowe, neurologiczne, wątrobowe, nerkowe, nowotworowe). • Kobiety w ciąży lub karmiące. • Udział w innym badaniu w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Liczba pacjentów: N= 678 (ITT/per protocol) Interwencja: n=226 Cetyryzyna: n=227 Placebo: n=225	Jakość życia (QOL)
Akronim badania: Locks 2017 Źródło finansowania: Brak finansowania badania.	Badanie: Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Loratadyna 10 mg Czas obserwacji: 10 dni Hipoteza: B.d.	Kryteria włączenia: • Pacjenci w wieku od 18 do 65 lat. • Kliniczne rozpoznanie alergicznego nieżytu nosa od co najmniej roku, w oparciu o kryteria określone w Brazyjskim Konsensusie dotyczącym nieżytu nosa i ARIA, korelacja między typową historią objawów nieżytu nosa (nieżyt nosa, kichanie, niedrożność nosa, swędzenie nosa i objawy oczne) a testami nadwrażliwości na swoiste IgE mierzone za pomocą testu radioalergosorbentu (RAST) lub testów skórnych. • Pacjenci sklasyfikowani jako mający okresowy nieżyt nosa (objawy przez mniej niż 4 dni w tygodniu) lub przewlekły nieżyt nosa (objawy przez więcej niż 4 dni w tygodniu) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (drażnienie pogarszające jakość i ilość snu oraz zakłócające codzienne czynności). Kryteria wykluczenia: • Ciąża lub karmienie piersią. • Niealergiczny nieżyt nosa (naczynioruchowy, zakaźny lub polekowy). • Znana nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe. • Zaburzenia kliniczne mogące mieć wpływ na ocenę; • Choroby nosa mogące prowadzić do całkowitego zablokowania obu nozdrzy lub tylko jednego z nich, spowodowane guzami lub skrzywieniem przegrody.	Pierwszorzędowy: Jakość życia (QoL)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Leczenie immunoterapią. - Stosowanie leków przeciwhistaminowych lub kromoglikanu disodowego w ciągu ostatnich czterech tygodni. - Stosowanie miejscowych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych lub jakichkolwiek leków eksperymentalnych w ciągu ostatnich dwóch tygodni. - Stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych lub leków obkurczających błonę śluzową nosa w ciągu ostatnich 48 godzin oraz stosowanie sterydów w postaci depozytu w ciągu ostatniego miesiąca. Liczba pacjentów: N= 67 (ITT) Interwencja: n=35 Loratadyna: n=32	
Akronim badania: Sastre 2012 Źródło finansowania: Badanie finansowane FAES FARMA S.A.	Badanie: Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Cetyryzyna 10 mg; Placebo Czas obserwacji: 4 tygodnie Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - Pacjenci od 12 do 70 lat. - Pacjenci z co najmniej 2-letnią historią objawów wskazujących na umiarkowane PAR i mieć pozytywny wynik testu skórno-alergetycznego na jeden lub więcej klinicznie istotnych alergenów (tj. roztocza kurzu domowego, karaluchy, pleśnie lub sierść zwierząt) wykonanego w ciągu poprzednich 12 miesięcy. - W momencie włączenia (D0) pacjent musiał mieć umiarkowaną do ciężkiej 12-godzinnej refleksyjnej całkowitą punktację 4 objawów nosowych (rT4NSS) wynoszącą 30 (z możliwej całkowitej punktacji 72) ocenioną w ciągu ostatnich trzech dni okresu przesiewowego oraz natychmiastową całkowitą punktację 4 objawów nosowych (iT4NSS) wynoszącą 5 (z możliwej całkowitej punktacji 12) w dniu randomizacji. - Pacjenci musieli być w dobrym ogólnym stanie zdrowia, co zostało potwierdzone historią, badaniem fizykalnym, badaniami hematologicznymi i biochemicznymi krwi, analizą moczu i 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramem. - Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas badania przesiewowego i stosować medycznie akceptowaną metodę antykoncepcji przed badaniem przesiewowym i w trakcie badania. Kryteria wykluczenia: - Pacjenci z SAR wywołany przez alergen zapyłający w czasie badania. - Nieprawidłowości strukturalne zakłócające przepływ powietrza przez nos. - Zakażenie górnych dróg oddechowych lub zatok wymagające leczenia antybiotykami w ciągu 14 dni przed badaniem przesiewowym. - Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym. - Obecna lub przebyta historia nawracającego lub przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (w tym polipów nosa; przewlekłego spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła z wydzieliną ropną i nieżytu nosa polekowego); oraz astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów. - Pacjenci przyjmujący ogólnoustrojowe antybiotyki makrolidowe, imidazolowe leki przeciwgrzybicze, leki przeciwhistaminowe H2, leki przeciwocholinergiczne lub leki o właściwościach przeciwhistaminowych, takie jak fenotiazyna.	Pierwszorzędowy: AUC T6SS Pozostałe: AUC T4NSS; AUC T2OSS; Czas do maksymalnej odpowiedzi; Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Pacjenci z historią uzależnienia od narkotyków lub nadużywania alkoholu lub jeśli brali udział w innym badaniu klinicznym w ciągu poprzednich 3 miesięcy. - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Liczba pacjentów: N= 650 (ITT) Interwencja: n=214 Cetyryzyna: n=217 Placebo: n=219	
Akronim badania: Vanitha 2021 Źródło finansowania: Brak finansowania badania	Badanie: Randomizowane, otwarte jednośrodkowe Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Lewocetyryzyna 5 mg Czas obserwacji: 2 tygodnie Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - Pacjenci w wieku od 18 do 55 lat. - Pacjenci obu płci. - Pacjenci, u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa. - Pacjenci, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu. - Pacjenci, którzy nie przyjmowali żadnych leków przeciwhistaminowych w ciągu ostatniego miesiąca. Kryteria wykluczenia: - Pacjenci z innymi chorobami układowymi (niewydolność nerek, wątroby, serca itp.), chorobami psychicznymi, cukrzycą, nadciśnieniem. - Pacjenci z obniżoną odpornością HIV/AIDS. - Pacjenci z historią alergii na leki badane. - Pacjenci przyjmujący leki towarzyszące, takie jak makrolidy (erytromycyna) i leki przeciwgrzybicze (ketokonazol). - Kobiety w ciąży i karmiące piersią lub niewystarczająca antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym. Liczba pacjentów: N= 100 (ITT) Interwencja: n=51 Lewocetyryzyna:n=49.	Pierwszorzędowy: Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14 dnia Pozostałe: Zmiana poziomu IgE w surowicy od wartości wyjściowej do 14 dnia; Zmiana poziomu w zakresie (AEC) w surowicy od wartości wyjściowej do 14 dnia

b.d. – brak danych

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań eksperymentalnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – pokrzywka

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania: Chen 2024 Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez firmę Menarini China.	Badanie: Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Lewocetyryzyna 5 mg Czas obserwacji: 4 tygodnie Hipoteza: Non-inferity	Kryteria włączenia: 18–65 lat. - Wywiad kliniczny dotyczący przewlekłej idiopatycznej pokrzywki trwający co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym, charakteryzujący się rumieniowymi bąblami skórnymi z towarzyszącym świądem, występujący regularnie, co najmniej dwa razy w tygodniu. - Co najmniej 3 dni (z rzędu lub nie) z co najmniej dwoma z trzech objawów (umiarkowany świąd, liczba bąbli >10 i maksymalny rozmiar bąbli >1,5 cm) oceniane przez uczestników i badaczy. - Osoby badane, które wyraziły chęć uczestnictwa w wymaganych wizytach zaplanowanych w protokole i wypełniania dostarczonych dzienników. Kryteria wykluczenia: - Inne choroby skóry lub choroby autoimmunologiczne, które mogą mieć wpływ na ocenę przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. - Niekontrolowane choroby narządów wewnętrznych. - Osoby, które stosowały wymienione leki bez wymaganego okresu wypłukiwania, jak podano poniżej. Okresy wypłukiwania przed szacowaną datą randomizacji (dzień 0) były następujące:	Pierwszorzędowy: Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS) Pozostałe: Wynik poszczególnych domen TSS; UCS; Globalne wrażenie kliniczne (GCI) badacza; Jakość życia (QoL); Jakość snu; Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		○ Miejscowe glikokortykosteroidy: 2 tygodnie; ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy: 4 tygodnie; wolno uwalniające glikokortykosteroidy: 3 miesiące. ○ Leki przeciwhistaminowe: loratadyna i desloratadyna (3 dni), ketotifen (1 tydzień), inne ogólnoustrojowe leki przeciwhistaminowe (1 tydzień). ○ Leki przeciwleukotrienowe: 2 tygodnie. ○ Antybiotyki makrolidowe: 3 dni; ogólnoustrojowe leki przeciwgrzybicze imidazolowe: 5 dni. ○ Leki przeciwcholinergiczne: 3 dni. ○ Leki o działaniu przeciwhistaminowym lub uspokajającym lub leki niewymienione na liście: okres bez tych konkretnych leków może zostać omówiony przez badacza i doradcę medycznego w każdym indywidualnym przypadku. ○ Leki biologiczne (takie jak omalizumab): 6 miesięcy. ○ Leki immunosupresyjne (takie jak cyklosporyna, tripterygium, metotreksat itp.): 1 miesiąc. ○ Immunomodulator: 1 miesiąc. ○ Tradycyjna medycyna chińska stosowana w leczeniu pokrzywki (taka jak glicyryzyna): 1 miesiąc. • Nieprawidłowy elektrokardiogram o znaczeniu klinicznym. • Osoby z zespołem długiego QT (zdefiniowanym jako QTc >450 ms u mężczyzn lub QTc >470 ms u kobiet). • Choroby, które badacze uznali za upośledzające funkcje odpornościowe pacjenta lub nieodpowiednie do udziału w badaniu. • Przewlekłe choroby przewodu pokarmowego (np. przewlekłe choroby biegunkowe, wady wrodzone, operacje przewodu pokarmowego itp.), które mogą mieć wpływ na leczenie doustne. • Epilepsja w wywiadzie lub aktywna, ciężkie upośledzenie neurologiczne, atak choroby naczyń mózgowych lub choroby niedokrwienne. • Osoby, które muszą przyjmować zabronione leki towarzyszące zgodnie ze specyfikacją protokołu. • Osoby z nadwrażliwością na lewocetyryzynę, bilastynę lub benzimidazol lub jego składniki. • Z historią uzależnienia od narkotyków lub nadużywania alkoholu w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. • Osoby, które będą obsługiwać ciężki sprzęt lub będą musiały prowadzić pojazdy mechaniczne jako istotną część swojego zawodu. • Osoby badane to personel ośrodka badawczego bezpośrednio związany z tym badaniem; i/lub ich najbliższe rodziny. • Picie lub spożywanie grejpfrutów, granatów, soku grejpfrutowego lub produktów zawierających grejpfruty w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia przyjmowania leku badanego oraz w trakcie badania przesiewowego, bez złożenia obietnicy niepicia w trakcie badania. • Osoby, które otrzymały lek badany w ciągu 30 dni lub 5-krotności okresu półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed wizytą przesiewową.	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Osoby z nieprawidłową czynnością wątroby lub nerek: aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa $>2 \times$ GGN; mocznik lub kreatynina we krwi $>$ GGN. - Osoby płci damskiej, które nie planowały stosowania medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji. Liczba pacjentów: N= 179 (mITT/per protocol) Interwencja: n=139 Lewocetyryzyna: n=140	
Akronim badania: Podder 2020 Źródło finansowania: B.d.	Badanie: Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Lewocetyryzyna 5 mg; Czas obserwacji: 6 tygodni Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - Pacjenci w wieku 18–65 lat. - Pacjenci z udokumentowaną historią przewlekłej pokrzywki spontanicznej, bez żadnego znanego czynnika indukowalnego lub określonej przyczyny. - Dodatkowym kryterium kwalifikowalności był wynik wskaźnika aktywności pokrzywki ≥ 16 (tj. pokrzywka umiarkowana do ciężkiej) podczas wizyty randomizacyjnej (dzień 0, wizyta 2). Kryteria wykluczenia: - Historia chorób skóry, w tym dermatografizmu, pokrzywki fizycznej, dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, alergii pokarmowej i/lub na leki, pokrzywki kontaktowej, chorób naczyń kolagenowych i atopowego zapalenia skóry, układowych chorób autoimmunologicznych i choroby Hodgkina. - Pacjenci, którzy przyjmowali ogólnoustrojowe lub miejscowe kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni lub jakiegokolwiek inny doustny lek przeciwhistaminowy w ciągu 72 godzin od wizyty randomizacyjnej lub mieli jakąkolwiek znaną przyczynę pokrzywki, taką jak infekcje układu oddechowego/żołądkowo-jelitowego lub infestacja pasożytnicza. - Kobiety w ciąży, karmiące piersią i pacjentów ze znaną historią nadwrażliwości na leki przeciwhistaminowe. Liczba pacjentów: N= 68 (mITT) Interwencja: n=31 Lewocetyryzyna: n=27	Pierwszorzędowe: Zmiana w zakresie UAS od wartości wyjściowej Pozostałe: Zmiana dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS) od wartości wyjściowej; Jakość życia (QoL); Zdarzenia niepożądane
Akronim badania: Rajendran 2024 Źródło finansowania: Brak finansowania badania.	Badanie: Randomizowane, pojedynczo zaślepione Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Lewocetyryzyna 5 mg Czas obserwacji: 24 tygodnie Hipoteza: B.d.	Kryteria włączenia: - Pacjenci z nowo zdiagnozowaną przewlekłą pokrzywką spontaniczną. - Pacjenci w wieku 12-60 lat. - Pacjenci zgłaszający się do Poradni Dermatologicznej (OPD) w okresie badania. - Pacjenci, którzy nie przeszli żadnego wcześniejszego leczenia przewlekłej pokrzywki w ciągu ostatnich czterech tygodni przed włączeniem do badania. - Osoby, które wyraziły zgodę na udział w badaniu i dalszą obserwację Kryteria wykluczenia: - Pacjenci z zaburzeniami tarczycy, kobiety w ciąży i karmiące piersią, pacjentów z innymi chorobami skóry, takimi jak łuszczyca, zaburzenia odporności, egzema lub dermatofitoza, a także pacjentów z dodatnim wynikiem badania kału na obecność jaj i torbieli. Liczba pacjentów: N= 148 (ITT) Interwencja: n=74 Lewocetyryzyna: n=74	Wszystkie: UAS; Czas potrzebny do uzyskania remisji (w tygodniach); Nawrót; Zdarzenia niepożądane
Akronim badania: Shah 2022	Badanie: Randomizowane, otwarte, trójrarmienne i jednośrodkowe	Kryteria włączenia: Pacjenci w wieku 18–60 lat.	Pierwszorzędowy: UAS;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Źródło finansowania: B.d.	Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Feksofenadyna 180 mg ; Lewocetyryzyna 5 mg Czas obserwacji: 4 tygodnie Hipoteza: B.d.	- Pacjenci z historią kliniczną przewlekłej pokrzywki pokrzywkowej przez co najmniej 6 tygodni w ciągu ostatnich 3 miesięcy bez możliwości do zidentyfikowania przyczyny i wynikiem aktywności pokrzywki (UAS7) ≥ 7. Kryteria wykluczenia: - Pacjenci z pokrzywką fizykalną, pokrzywką polekową i pokrzywkowym zapaleniem naczyń. - Pacjenci z jakimkolwiek innym schorzeniem dermatologicznym związanym ze światłem. - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. - Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na leki badane. - Pacjenci z chorobą immunosupresyjną lub przyjmującą leki immunosupresyjne. - Pacjenci z dowodami klinicznie istotnej choroby, takiej jak choroba serca, układu oddechowego, przewodu pokarmowego, nerek. Liczba pacjentów: N= 110 (ITT) Interwencja: n=39 Feksofenadyna n=35 Lewocetyryzyna n=36	Liczba pacjentów, którzy stali się wolni od objawów; Jakość życia; Poprawa dyskomfortu związanego z pokrzywką i sennością na podstawie skali VAS Pozostałe: Zdarzenia niepożądane
Akronim badania: Sinha 2023 B Źródło finansowania: Brak finansowania badania	Badanie: Randomizowane, otwarte jednośrodkowe Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Cetyryzyna 10 mg; Czas obserwacji: 6 tygodni Hipoteza: B.d.	Kryteria włączenia: - Osoby w wieku 18–65 lat. - Pacjenci obu płci. - Pacjenci z historią występowania bąbli pokrzywkowego przez co najmniej 3 dni w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni bez wyraźnej przyczyny przed włączeniem do badania i ze średnią całkowitą punktacją objawów (MTSS) (24-godzinna refleksja) ≥ 3 w momencie badania przesiewowego. Obejmuje to 1–5 bąbli (punkcja ≥ 1) co najmniej umiarkowane nasilenie świądu (punkcja = 2). Kryteria wykluczenia: - Osoby z ostrą pokrzywką, astmą w wywiadzie, chorobami układu krwiotwórczego, sercowo-naczyniowego, wątroby, nerek, chorobami neurologicznymi i autoimmunologicznymi wymagającymi przewlekłego stosowania kortykosteroidów lub alergiami na badany lek, osoby stosujące jednocześnie terapię lekami, takimi jak leki przeciwhistaminowe, leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, a także kobiety w ciąży i karmiące piersią. Liczba pacjentów: N= 63 (Per protocol) Interwencja: n=32 Cetyryzyna: n=31	Pierwszorzędowy: Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia Pozostałe: Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie skali rozmiaru bąbla od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie SIWS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie skali SIE od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie skali SESI od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; Zmiana w zakresie skali świądu od wartości wyjściowej do 6. tygodnia
Akronim badania: Zuberbier 2010 Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez firmę FAES FARMA S.A.	Badanie: Międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo i aktywnym leczeniem Interwencja: Bilastyna 20 mg Komparator: Lewocetyryzyna 5 mg; Placebo Czas obserwacji: 4 tygodnie Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - Osoby płci męskiej i żeńskiej. - Osoby w wieku 18–70 lat. - Osoby z udokumentowaną historią CU; charakteryzującą się rumieniowymi bąblami skórnymi z towarzyszącym światłem przypisywanym bez możliwości do zidentyfikowania przyczyny i występującą regularnie co najmniej trzy razy w tygodniu przez 6 tygodni przed włączeniem do badania. - Pacjenci musieli dodatkowo wykazać się wynikiem objawów ≥ 2 (tj. wyniki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) dla dowolnych dwóch z trzech cech świądu, liczby bąbli lub maksymalnego rozmiaru bąbli (ocenionych w zdefiniowanych skalach od 0 do 3) przez co najmniej 3 dni w okresie przesiewowym (dzień 7) i podczas wizyty randomizacyjnej (dzień 0). Kryteria wykluczenia:	Pierwszorzędowy: Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS Pozostałe: Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia – w poszczególnych domenach; Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia; Zmiana w zakresie natychmiastowego TSS ocenianego przez pacjenta oraz badacza; Zmiana w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką (skala VAS);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Pacjenci z historią jakiegokolwiek schorzenia dermatologicznego (w tym izolowanego dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego, dermografizmu, pokrzywki fizycznej, pokrzywki spowodowanej przez lek lub alergię pokarmową, pokrzywki zakaźnej, pokrzywki kontaktowej, pokrzywki spowodowanej zapaleniem naczyń i/lub kolagenozą, pokrzywki paraneoplastycznej, pokrzywki pasożytniczej, pokrzywki związanej z patologią tarczycy, wypryskiem lub atopowym zapaleniem skóry), które mogłyby wpływać na ocenę przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. - Pacjenci z historią chorób autoimmunologicznych, złośliwych nowotworów i jakiegokolwiek klinicznie istotnego schorzenia (choroby układu krążenia, neurologiczne, wątroby, nerek lub złośliwe). - Pacjenci, którzy przyjmowali ogólnoustrojowe lub miejscowe kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni, astemizol w ciągu 6 tygodni, ketotifen w ciągu 2 tygodni, jakiegokolwiek innego ogólnoustrojowego leku przeciwhistaminowego (w tym loratadynę, desloratadynę, ebastynę, rupatadynę, mizolastynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę) w ciągu 3 dni, leki przeciweleukotriennowe w ciągu 3 dni, kromoglikan sodowy lub nedokromil w ciągu 2 tygodni oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją. - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjentów z nadwrażliwością na leki przeciwhistaminowe H1, benzimidazole lub laktozę. Liczba pacjentów: N= 516 (ITT) Interwencja: n=172 Lewocetyryzyna: n=163; Placebo: n=181	Jakość życia (QoL); Jakość snu; Globalne wrażenie kliniczne (GCI) badacza; Zdarzenia niepożądane.
Akronim badania: Anuradha 2010 Źródło finansowania: B.d.	Badanie: Randomizowane, otwarte jednośrodkowe Interwencja: Loratadyna 10 mg; Komparator: Lewocetyryzyna 5 mg; Czas obserwacji: 4 tygodnie Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - Pacjenci w wieku od 12 do 60 lat, cierpiący na CIU. - Pacjenci z pisemną świadomą zgodą. Kryteria wykluczenia: - Pacjenci cierpiący na inne formy pokrzywki, ze znacznymi chorobami współistniejącymi (np. nowotwory złośliwe lub choroby wątroby, psychiatryczne, endokrynologiczne lub inne poważne choroby układu), kobiety w ciąży, matki karmiące, kobiety przyjmujące doustne tabletki antykoncepcyjne, pacjenci przyjmujący leki przeciwhistaminowe przez 72 godziny lub sterydy przez miesiąc. Liczba pacjentów: N= 60 (ITT) Interwencja: n=30 Lewocetyryzyna: n=30	Wszystkie: Zmiana w zakresie TSS; AEC; TLC; DC; Zdarzenia niepożądane
Akronim badania: Dakhale 2014 Źródło finansowania: B.d.	Badanie: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe Interwencja: Cetyryzyna 10 mg Komparator: Rupatadyna 10 mg Czas obserwacji: 6 tygodni Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - Pacjenci z CsU. - Uczęszczanie do poradni ambulatoryjnej w Oddziale Dermatologii. - Pacjenci w wieku 18–65 lat. - Pacjenci obu płci. - Pacjenci z historią pokrzywki i/lub obrzęku naczyń ruchowego przez ≥ 3 dni w tygodniu przez sześć kolejnych tygodni, dla których nie ustalono oczywistej przyczyny. - Pacjenci z MTSS (24-godzinny odbicie) ≥ 3, MNW ≥ 1 i MPS ≥ 2 podczas badania przesiewowego i prawidłowym elektrokardiogramem (EKG).	Wszystkie: Zmiana w zakresie MTSS; Zmiana w zakresie MPS; Zmiana w zakresie MNW; Zmiana w zakresie liczby bąbli; Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli; Zmiana w zakresie SIWS; Zmiana w zakresie sedacji w skali VAS; Zmiana w zakresie SIE; Zmiana w zakresie SESI; Rutynowe badania; Bezpieczeństwo;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Pacjenci stosujący jakiegokolwiek leki przeciwhistaminowe inne niż rupatadyna i cetyryzyna zostali włączeni do badania dopiero po okresie wypłukiwania trwającym siedem dni, niezależnie od dawek ich poprzednich leków. Kryteria wykluczenia: - Osoby z ostrą pokrzywką spontaniczną i wszystkimi fizycznymi i innymi podtypami pokrzywki, takimi jak pokrzywka wodna, cholinergiczna, kontaktowa i wysiłkowa, astmą lub jakąkolwiek inną chorobą wymagającą przewlekłego stosowania wziewnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów. - Pacjenci z brakiem reakcji na wcześniejsze leczenie lekami przeciwhistaminowymi, alergiami na badany lek lub tolerancją na leki przeciwhistaminowe, stosowaniem badanego leku lub miejscowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich siedmiu dni, stosowaniem doustnych kortykosteroidów w ciągu ostatnich ośmiu tygodni, stosowaniem pozajelitowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich trzech miesięcy i stosowaniem jakiegokolwiek innej terapii immunomodulacyjnej. - Osoby z istotnymi chorobami hematopoetycznymi, sercowo-naczyniowymi, wątrobowymi, nerkowymi, neurologicznymi, psychiatrycznymi lub autoimmunologicznymi. - Kobiety w ciąży i karmiące piersią. Liczba pacjentów: N= 70 (ITT) Interwencja: n=35 Rupatadyna: n=35	Zdarzenia niepożądane
Akronim badania: Nettis 2004 Źródło finansowania: B.d.	Badanie: Jednoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Interwencja: Desloratadyna 5 mg; Komparator: Desloratadyna 5 mg + montelukast 10 mg; Placebo Czas obserwacji: 6 tygodni Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - Pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą pokrzywką w wieku od 15 do 71 lat. - Wszyscy pacjenci ukończyli badanie przesiewowe przed leczeniem. - Wymagany był wystarczający czas wypłukiwania w przypadku poprzednich metod leczenia pokrzywki (zwłaszcza długo działających leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów) przed podaniem leków badawczych. - Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę Kryteria wykluczenia: - Pacjenci z pokrzywką fizykalną lub pokrzywką spowodowaną lekami, ukąszeniami owadów, jedzeniem lub innymi znanymi przyczynami, a także historią chorób atopowych. - Pokrzywkę polekową wykluczono tylko na podstawie historii pacjenta. - Pacjenci z istotnymi chorobami współistniejącymi (np. złośliwymi lub psychiatrycznymi, wątrobowymi, endokrynologicznymi lub innymi poważnymi chorobami układowymi). Liczba pacjentów: N= 76 (ITT) Interwencja: n=25 Desloratadyna + montelukast: n=26 Placebo: n=25	Wszystkie: Zmiana w zakresie nasilenia świądu; Zmiana w zakresie rozmiaru bąbli; Zmiana w zakresie liczby bąbli; Zmiana w zakresie liczby oddzielnych epizodów pokrzywki; Skala VAS; Jakość życia (QoL); Zdarzenia niepożądane
Akronim badania: Monroe 2003 Źródło finansowania:	Badanie: Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Interwencja: Desloratadyna 5 mg	Kryteria włączenia: - Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi. - Pacjenci bez względu na płeć i rasę. - Pacjenci z udokumentowanymi oznakami i objawami CIU przez 6 tygodni lub dłużej.	Pierwszorzędowy: Zmiana w zakresie nasilenia świądu; Pozostałe: Zmiana w zakresie liczby bąbli; Zmiana w zakresie wielkości największego bąbla;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie sponsorowane przez Schering-Plough Research Institute	Komparator: Placebo Czas obserwacji: 6 tygodni Hipoteza: Superiority	- Pacjenci musieli również mieć zaostrzenie CIU przez 3 tygodnie lub dłużej przed badaniem przesiewowym, ze zmianami pokrzywkowymi widocznymi przez 3 dni lub dłużej w tygodniu. Całkowite nasilenie CIU musiało być co najmniej umiarkowane podczas badania przesiewowego i na początku badania, pacjenci musieli mieć co najmniej umiarkowany świąd, a pokrzywka musiała być widoczna podczas badania przesiewowego. - Pacjenci musieli również mieć całkowity wynik świądu refleksyjnego wynoszący 14 lub więcej w ciągu ostatnich 3 dni okresu badania przesiewowego i rano wizyty początkowej. - Rutynowe wyniki badań laboratoryjnych (pełna morfologia krwi, biochemia i analiza moczu) oraz parametry elektrokardiogramu (EKG) (odstęp PR, QRS, QT i QTc) uzyskane podczas badania przesiewowego musiały mieścić się w klinicznie dopuszczalnych granicach. - Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążyowego z surowicy podczas badania przesiewowego i stosować dopuszczalną metodę kontroli urodzeń (barierę, doustną pigułkę antykoncepcyjną lub implantowaną antykoncepcję) przez cały okres badania. - Wszyscy pacjenci (lub rodzice/opiekunowie w przypadku dzieci) wyrazili świadomą pisemną zgodę, a odpowiednie komisje etyczne zatwierdziły protokół badania. - Wystarczający czas wyplukiwania był dozwolony w celu wyeliminowania poprzednich terapii przeciwpokrzywkowych przed podaniem badanego leku. Kryteria wykluczenia: - Pacjenci ze współistniejącą chorobą lub wymagali leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi, antagonistami receptora H₂, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lekami przeciwleukotrienowymi), które mogłyby wpływać na stan ich CIU. - Pacjenci z poprzednim brakiem odpowiedzi na leki przeciwhistaminowe, 2 lub więcej alergii na leki, poprzednia nietolerancja desloratadyny lub innych leków przeciwhistaminowych, konieczność długotrwałego stosowania wziewnych lub doustnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą, terapia badanym lekiem w ciągu 30 dni, przewlekła pokrzywka spowodowana czynnikami fizycznymi lub alergią pokarmową oraz ciąża lub karmienie piersią. - Pacjenci, którzy nie byli w stanie prowadzić dokładnego dziennika objawów choroby. Liczba pacjentów: N= 226 (ITT) Interwencja: n=116 Placebo: n=110	Zmiana w zakresie refleksyjnego wpływu na sen; Zmiana w zakresie refleksyjnego wpływu na codzienne aktywności; Ocena nasilenia CIU; Zdarzenia niepożądane
Akronim badania: NCT00264303 Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez UCB.	Badanie: Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo Interwencja: Lewocetyryzyna 5 mg Komparator: Desloratadyna 5 mg Czas obserwacji: 4 tygodnie Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - Pacjenci w wieku 18 lat i starsi. - Pacjenci obu płci. - Historia kliniczna przewlekłej pokrzywki idiopatycznej przez okres co najmniej 6 tygodni w ciągu ostatnich 3 miesięcy bez możliwości do zidentyfikowania przyczyny. - Pacjent z odpowiednimi objawami CIU, zarówno pod względem objawów, jak i nasilenia. Kryteria wykluczenia: - Jakiegokolwiek okoliczności mogące mieć wpływ na ocenę odpowiedzi terapeutycznej. Liczba pacjentów:	Pierwszorzędowy: Średni wynik nasilenia świądu w pierwszym tygodniu leczenia; Pozostałe: Średnia ocena łączna przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (CIU) w pierwszym tygodniu leczenia; Średnia ocena łączna przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (CIU) po czterech tygodniach leczenia;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		N= 886 (ITT) Interwencja: n=438 Desloratadyna 10 mg: n=448	Średni wynik nasilenia świądu w ciągu czterech tygodni leczenia; Średni wynik czasu trwania świądu w pierwszym tygodniu leczenia; Średni wynik czasu trwania świądu w ciągu czterech tygodni leczenia; Zdarzenie niepożądane
Akronim badania: NCT01916967 Źródło finansowania: Opisany. Badanie sponsorowane przez Organon and Co.	Badanie: Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo Interwencja: Desloratadyna 5 mg Komparator: Desloratadyna 10 mg; Placebo Czas obserwacji: 2 tygodnie Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - Pacjenci w wieku 12 lat i starsi. - Pacjenci obu płci. - Pacjenci z pokrzywką przewlekłą [wysypka (rumień, bąbel) trwająca dłużej niż 1 miesiąc bez znanej przyczyny]. - Pacjenci leczeni ambulatoryjnie. Kryteria wykluczenia: - Pokrzywka wywołana stymulacją [pokrzywka fizyczna (np. pokrzywka zimna, słoneczna i ciepła), pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka kontaktowa] - Nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe lub składniki badanego leku. Liczba pacjentów: N= 239 (ITT) Interwencja: n=80 Desloratadyna 10 mg: n=79 Placebo: n=80	Pierwszorzędowy: Zmiana w stosunku do wartości początkowej w sumie wyników świądu/śwędzenia i wysypki ocenianej przez badacza w 2. tygodniu; Liczba uczestników, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE); Liczba uczestników, którzy przerwali stosowanie leku badanego z powodu AE Pozostałe: Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w sumie punktów śwędzenia/świądu i wysypki ocenianej przez badacza w dniu 3 i tygodniu 1; Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie świądu ocenianej przez badacza w dniu 3, tygodniu 1 i tygodniu 2; Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie wysypki ocenianej przez badacza w dniu 3, tygodniu 1 i tygodniu 2; Liczba uczestników z umiarkowaną lub znaczną poprawą w ogólnej ocenie poprawy świądu i wysypki (rumień i bąbel) ocenianej przez badacza w dniu 3, tygodniu 1 i tygodniu 2; Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie świądu zgłaszanej w dzienniczkach przez uczestników w dniu 3, tygodniu 1 i tygodniu 2; Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie świądu na skali wizualno-analogowej (VAS) zgłaszanej przez uczestników w dniu 3, tygodniu 1 i tygodniu 2; Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie wysypki zgłaszanej w dzienniczkach przez uczestników w dniu 3, tygodniu 1 i tygodniu 2;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku Dermatologicznego Wskaźnika Jakości Życia (DLQI) zgłaszanym przez uczestników w tygodniu 1 i tygodniu 2

b.d. — brak danych

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań skuteczności praktycznej

Badanie	Metodyka		
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny
Inui 2019	Badanie prospektywne	18 pacjentów (7 mężczyzn i 11 kobiet) z przewlekłą pokrzywką spontaniczną oporną na zwykłą dawkę innych leków przeciwhistaminowych przez ponad dwa tygodnie.	Skuteczność oceniana jest na podstawie częstych zmian bąbli zauważalnych przez pacjentów, według następujących kryteriów: brak widocznych zmian – brak efektu; zmniejszenie – dobra skuteczność; brak pojawiania się – doskonała skuteczność. Efekt oceniano po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia stosowania bilastyny oraz w punkcie końcowym leczenia.
Kumaran 2024	Badanie retrospektywne	124 pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną.	Bezpieczeństwo i tolerancja oceniane są na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.
Shah 2020	Badanie retrospektywne	230 pacjentów z przewlekłą pokrzywką oporną na lewocetyzynę w standardowej dawce.	Oceny przeprowadzono na początku badania i po 4 tygodniach, przy użyciu systemu punktacji UCT (<i>Urticaria Control Test</i>) i skali VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>).

Szczegółowy opis wskazanych w tabelach badań znajduje się w aneksach 5-9 AKL wnioskodawcy.

Wybrane skale (Aneks 6 do AKL wnioskodawcy)

Całkowity wynik oceny nasilenia objawów TSS

Całkowity wynik oceny nasilenia objawów (TSS, ang. total symptom score) składa się z sumy punktów dla oceny nasilenia objawów nosowych (NSS) i objawów niezwiązanych z nosem (NNSS). Im wyższy wynik, tym silniejsze objawy choroby [Bachert 2009].

Ocena nasilenia objawów nosowych NSS/TNSS

Objawy nosowe (NSS, ang. nasal symptom score; TNSS, ang. total nasal symptom score) tj. zatkanie nosa, wyciek z nosa, kichanie i swędzenie oceniane są korzystając ze 4-punktowej skali od 0 do 3, gdzie: 0 = brak objawów, 1 = łagodne objawy, pojawiające się sporadycznie, ale nieuciążliwe, 2 = umiarkowane objawy, występujące często i dokuczliwe, 3 = silne objawy, obecne nieprzerwanie i zakłócające pracę lub sen [Bachert 2009].

Wynikiem tej oceny jest suma wyników z wszystkich objawów nosowych [Bachert 2009].

Ocena nasilenia objawów niezwiązanych z nosem NNSS

Objawy niezwiązane z nosem (NNSS, ang. non-nasal symptom score) tj. swędzenie oczu, pieczenie, zaczerwienienie, uczucie ciała obcego w oku, łzawienie oraz świąd uszu i/lub podniebienia oceniane są korzystając ze 4-punktowej skali od 0 do 3, gdzie: 0 = brak objawów, 1 = łagodne objawy, pojawiające się sporadycznie, ale nieuciążliwe, 2 = umiarkowane objawy, występujące często i dokuczliwe, 3 = silne objawy, obecne nieprzerwanie i zakłócające pracę lub sen [Bachert 2009].

Wynikiem tej oceny jest suma wyników z wszystkich objawów niezwiązanych z nosem [Bachert 2009].

Ogólna ocena kliniczna GCI

Ogólna ocena kliniczna (CGI, ang. global clinical impression) to skala dzięki, której badacz dokonuje oceny skuteczności terapii na podstawie efektu terapeutycznego oraz nasilenia działań niepożądanych [Bachert 2009].

Skala przyjmuje wartości od 1 (znaczna poprawa bez działań niepożądanych) do 16 (brak zmiany lub pogorszenie efektu terapeutycznego oraz działania niepożądane przewyższające korzyści) [Bachert 2009].

Średni wynik całkowitego nasilenia objawów MTSS

Średni wynik całkowitego nasilenia objawów (MTSS, ang. mean total symptom score) obliczany przez dodanie średniej liczby bąbli i średniego wyniku świądu [Sinha 2023 B].

Liczba błbli

Liczba błbli oceniana jest w 4-punktowej skali: 0 = brak błbli, 1 = 1–10 błbli, 2 = 11–20 błbli, 3 = >20 błbli [Nettis 2004].

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego), w przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen uzyskano pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Wyjątek stanowią badania (Grace 2021, Vanitha 2021), w przypadku których uzyskano wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie jakości badań wynikało z nieprawidłowo opisanego pomiaru efektu.

W leczeniu pokrzywki, w przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla badań Chen 2024, Sinha 2023 B, Anuradha 2010, Monroe 2003 oraz Rajendran 2024 uzyskano wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie jakości badań wynikało z nieprawidłowo opisanego pomiaru efektu, procesu randomizacji oraz brakujących danych wynikowych. Pozostałe badania uzyskały niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Wyjątek stanowią badania (Nettis 2004, NCT01916967), w przypadku których uzyskano niepewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie jakości badań wynikało z nieprawidłowo opisanego procesu randomizacji.

Badania obserwacyjne Inui 2019, Kumaran 2024, Shah 2020 cechowały się wysoką wiarygodnością (8 pkt w skali NOS).

Szczegółową ocenę jakości badań RCT przedstawiono w rozdz. 3.4 AKL i aneksie 10 wnioskodawcy, badań obserwacyjnych w aneksie 10 do AKL wnioskodawcy.

Ocenę jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2 przedstawiono w aneksie 11 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. *W przypadku oceny punktu końcowego dotyczącego zmiany w zakresie TSS od wartości wyjściowej dla porównania bilastyny i loratadyny z powodu braku danych metaanalizowano wyniki, których definicja nie była w 100% spójna. W badaniu Anuradha 2010 do wyniku TSS sumowano dodatkowo liczbę oddzielnych epizodów pokrzywki – ze względu na branie pod uwagę zmiany od wartości wyjściowej w zakresie TSS uznano, iż różnica ta nie wpływa w znaczącym stopniu na wyniki analizy.*
2. *W przypadku oceny punktu końcowego dotyczącego zmiany w zakresie liczby błbli w porównaniu pośrednim bilastyny i desloratadyny w badaniu Zuberbier 2010 autorzy opisali skalę oceniającą liczbę błbli w sposób bardziej opisowy niż w badaniu Nettis 2004. Mimo różnic opisów wartości obu skal są spójne, więc uznano iż różnica ta nie wpływa w znaczącym stopniu na wyniki analizy.*
3. *W przypadku oceny punktu końcowego dotyczącego zmiany w zakresie skali liczby błbli w porównaniu bezpośrednim bilastyny i cetyryzyny w badaniu Sinha 2023 B, opis skali dotyczącej oceny liczby błbli został przedstawiony w sposób fragmentaryczny, w związku z czym wnioski należy traktować z ostrożnością.*
4. *W przypadku oceny punktu końcowego dotyczącego zmiany w zakresie rozmiaru błbli w porównaniu bezpośrednim bilastyny i cetyryzyny w badaniu Sinha 2023 B, opis skali dotyczącej oceny rozmiaru błbli został przedstawiony w sposób fragmentaryczny, w związku z czym wnioski należy traktować z ostrożnością.*
5. *W badaniach Podder 2020, Sinha 2023 B, Anuradha 2010, Dakhale 2014, Nettis 2004 – liczebność grupy wynosiła <100 pacjentów.*
6. *W przypadku badania Shah 2022 odnośnie punktu dotyczącego zmiany w zakresie dyskomfortu związanego z pokrzywką, należało przeliczyć skalę VAS z jednostki „cm” na „mm” na potrzeby wykonania metaanalizy.*
7. *Odnośnie badania Podder 2020 w punkcie dotyczącym jakości życia w skali VAS należało przeliczyć wartości z jednostki „mm” na „cm” oraz zaokrąglić do pełnych jednostek.*
8. *W punktach końcowych dotyczących: zmiany w zakresie sedacji w skali VAS w badaniu Sinha 2023 B, zmiany w zakresie bezwzględnej odpowiedzi na eozynofilię (AEC), zmiany w zakresie poziomu IgE w surowicy oraz czasu do maksymalnej odpowiedzi dla rT6SS w badaniu Sastre 2012, jednostka nie została zdefiniowana w badaniu, w związku z czym została użyta jednostka domyślna*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

1. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z niektórymi zdefiniowanymi w APD komparatorami, w związku z czym analizę częściowo oparto na wynikach porównania pośredniego. Porównanie pośrednie cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
2. W leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek dla porównania bilastyna vs loratadyna zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące jakości życia. Nie zidentyfikowano badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa dla wyżej wymienionego porównania.
3. W leczeniu pokrzywki przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera dla bilastyny vs loratadyna, bilastyny vs rupatadyna oraz bilastyny vs desloratadyna.
4. Analizowano drugorzędowe punkty końcowe, ale były one związane z oceną nasilenia objawów (TSS), która stanowiła główną ocenę stopnia aktywności pokrzywki oraz alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. Oceniane drugorzędowe punkty końcowe były również związane z jakością życia, która ma duży wpływ na samopoczucie i komfort pacjenta.
5. Uwzględnione w analizie badania charakteryzują się stosunkowo krótkim okresem obserwacji wynoszącym 2–6 tygodni. Wyjątek stanowi badanie Rajendran 2024, które uwzględniało dłuższy, 24-tygodniowy okres obserwacji. W przypadku badań przeprowadzonych w populacji chorych z pokrzywką ostrą, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i leczenia pokrzywki [EAACI 2024], okres obserwacji wynoszący do 6 tygodni należy uznać za wystarczający. Dla choroby o charakterze przewlekłym długość obserwacji w badaniu powinna wynosić >6 tygodni.
6. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej dla bilastyny we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.
7. W leczeniu pokrzywki, w przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla badań Chen 2024, Sinha 2023 B, Anuradha 2010, Monroe 2003 oraz Rajendran 2024 uzyskano wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie jakości badań wynikało z nieprawidłowo opisanego pomiaru efektu, procesu randomizacji oraz brakujących danych wynikowych.
8. W leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, cztery punkty końcowe charakteryzowały się niską jakością dowodów, zaś jeden punkt końcowy charakteryzował się bardzo niską jakością dowodów.
9. W przypadku części porównań dotyczących leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, uzyskano wyniki nieistotne statystycznie, co ma wpływ na precyzję oszacowania wyników (odejmuje się jeden punkt w przypadku uzyskania szerokiego przedziału ufności).
10. Dwa punkty końcowe pochodzące z dwóch różnych badań włączonych do analizy oceniano jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego — badania Grace 2021, Vanitha 2021.
11. Połowa punktów końcowych w leczeniu pokrzywki charakteryzowała się bardzo niską jakością dowodów, a większość badań oceniono jako niosące pewne lub wysokie ryzyko błędu systematycznego

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Oceniane wskazanie obejmuje pacjentów od 12 r.ż., tymczasem część włączonych badań obejmowała jedynie pacjentów od 18 r.ż.
2. W przypadku porównania z niektórymi komparatorami brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa. W badaniach RCT obejmujących pacjentów z pokrzywką częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie oceniano dla porównań: bilastyna vs desloratadyna, bilastyna vs loratadyna, bilastyna vs rupatadyna. W badaniach RCT obejmujących pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie oceniano dla porównań: bilastyna vs lewocetyryzyna, bilastyna vs loratadyna, bilastyna vs rupatadyna nie oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

SKUTECZNOŚĆ EKSPERYMENTALNA

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Tabela 15. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs cetyryzyna (Kuna 2009)

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
AUC TSS (14 dni)	226	76,5	47,9	227	72,3	46,6	4,20 (-4,50; 12,90)	0,3447
Zmiana w zakresie AUC TSS od wartości wyjściowej do 14. Dnia	226	-65,2	49	227	-71,5	52,3	6,30 (-3,03; 15,63)	0,1865
Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	226	-4,76	3,83	227	-5,32	4,21	0,56 (-0,18; 1,30)	0,1393
Różnica w natychmiastowym TSS ocenianym przez pacjentów rano i wieczorem	226	-1,46	17,2	227	1,12	15,8	-2,58 (-5,62; 0,46)	0,0969

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL – bilastyna; CET – cetyryzyna; AUC – obszar pod krzywą (ang. *area under curve*); TSS - całkowity wynik oceny (ang. *total symptom score*).

Tabela 16. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs cetyryzyna (Kuna 2009)

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
AUC NSS - refleksyjna ocena pacjenta w dniu 14.	226	54,71	30,3	227	50,12	28,4	4,59 (-0,82; 10,00)	0,0970
AUC NSS - natychmiastowa ocena pacjenta w dniu 14.	226	55,73	29,4	227	51,01	29,1	4,72 (-0,67; 10,11)	0,0866
Zmiana w zakresie NSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	226	-3,11	2,29	227	-3,56	2,48	0,45 (0,01; 0,89)	0,0454

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL – bilastyna; CET – cetyryzyna; AUC – obszar pod krzywą (ang. *area under curve*); TSS - całkowity wynik oceny (ang. *total symptom score*); NSS – objawy nosowe (ang. *nasal symptom score*); NNSS - objawy niezwiązane z nosem (ang. *non-nasal symptom score*); CGI – globalne wrażenie kliniczne (ang. *clinical global impression*)

Tabela 17. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs desloratadyna (Bachert 2009)

Punkt końcowy	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
AUC TSS (14 dni)	233	98,4	886,8	242	100,5	849,3	-2,10 (-158,37; 154,17)	0,9790
Procentowa zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 7. dnia	233	-41,7	555,6	242	-42,9	546	1,20 (-97,91; 100,31)	0,9811
Procentowa zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	233	-48,9	589,2	242	-49,5	603,5	0,60 (-106,67; 107,87)	0,9913

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL – bilastyna; DESLO – desloratadyna; AUC – obszar pod krzywą (ang. *area under curve*); TSS – całkowity wynik oceny (ang. *total symptom score*); NSS – objawy nosowe (ang. *nasal symptom score*); NNSS - objawy niezwiązane z nosem (ang. *non-nasal symptom score*); CGI – globalne wrażenie kliniczne (ang. *clinical global impression*).

Tabela 18. Zmiana wyniku objawów nosowych (NSS) - bilastyna vs desloratadyna (Bachert 2009)

Punkt końcowy	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
AUC NSS (14 dni)	233	62,6	500,6	242	63,8	462	-1,20 (-87,93; 85,53)	0,9784

Punkt końcowy	BIL			DESLO			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Procentowa zmiana w zakresie NSS od wartości wyjściowej do 7. dnia	233	-41,1	589,2	242	-45	552,2	3,90 (-98,89; 106,69)	0,9407
Procentowa zmiana w zakresie NSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	233	-48,3	589,2	242	-51,9	606,6	3,60 (-103,95; 111,15)	0,9477

CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD — średnia różnica (ang. *mean difference*); SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL — bilastyna; DESLO — desloratadyna; AUC — obszar pod krzywą (ang. *area under curve*); TSS — całkowity wynik oceny (ang. *total symptom score*); NSS — objawy nosowe (ang. *nasal symptom score*); NNSS — objawy niezwiązane z nosem (ang. *non-nasal symptom score*); GCI — globalne wrażenie kliniczne (ang. *global clinical impression*).

Tabela 19. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs lewocetyryzyna (Grace 2021 i Vanitha 2021)

Badanie	BIL			LEVO			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Grace 2021	30	-7,94	11,88	30	-7,74	11,58	-0,20 (-6,14; 5,74)	0,947
Vanitha 2021	51	-1,62	1,804	49	-1,14	1,804	-0,48 (-1,19; 0,22)	0,183
Metaanaliza							-0,48 (-1,18; 0,22)	0,180

SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD — średnia różnica (ang. *mean difference*) – stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) – stosuje się do metaanaliz; BIL — bilastyna; LEVO — lewocetyryzyna.

Tabela 20. Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) - bilastyna vs rupaadyna (Grace 2021)

Punkt końcowy	BIL			RUPA			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie TNSS od wartości wyjściowej do 14. dnia	30	-7,94	11,88	30	-7,77	11,63	-0,17 (-6,12; 5,78)	0,9555

CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD — średnia różnica (ang. *mean difference*); SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL — bilastyna; RUPA — rupaadyna; AEC — bezwzględna liczba eozynofili (ang. *absolute eosinophil count*); TNSS — całkowity wynik objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*).

W badaniach RCT u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek w przypadku większości porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla punktów końcowych dotyczących zmiany wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) oraz zmiany wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS):

- bilastyna vs cetyryzyna: zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) – brak istotnych statystycznie różnic, zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS): brak istotnych statystycznie różnic dla AUC NSS - refleksyjna ocena pacjenta w dniu 14. oraz AUC NSS - natychmiastowa ocena pacjenta w dniu 14; istotna statystycznie różnica na niekorzyść bilastyny w zakresie punktu końcowego zmiana w zakresie NSS od wartości wyjściowej do 14. dnia;
- bilastyna vs desloratadyna: zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) – brak istotnych statystycznie różnic, zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) – brak istotnych statystycznie różnic;
- bilastyna vs lewocetyryzyna: zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) – brak istotnych statystycznie różnic;
- bilastyna vs rupaadyna - zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) – brak istotnych statystycznie różnic.

Dla porównania bilastyna vs loratadyna brak jest wyników dotyczących TSS/MTSS i TNSS/NSS.

Jakość życia

W badaniach RCT u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek dla niżej wymienionych porównań nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami leczenia w zakresie zmiany jakości życia:

- bilastyna vs cetyryzyna: ocena procentowej zmiany w zakresie ogólnego dyskomfortu związanego z nieżytem nosa (skala VAS) od wartości wyjściowej do 14. dnia w badaniu Kuna 2009;
- bilastyna vs desloratadyna: według skali oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa (RQLQ) od wartości wyjściowej do 14. dnia w badaniu Bachert 2009;
- bilastyna vs loratadyna: według skali oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa (RQLQ) od wartości wyjściowej do 10. dnia w badaniu Locks 2017.

Wyniki z zakresu jakości życia były niższe od wartości wyjściowych, co wskazuje na poprawę jakości życia pacjentów po zastosowaniu ocenianych leków przeciwhistaminowych.

Dla porównania bilastyna vs lewocetyryzyna oraz bilastyna vs rupatadyna brak jest wyników dotyczących jakości życia.

Szczegółowe wyniki dotyczące jakości życia oraz pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności bilastyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu z komparatorami) przedstawiono w Aneksie 14 AKL Wnioskodawcy.

Pokrzywka

Tabela 21. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs cetyryzyna (Sinha 2023 B)

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. Tygodnia	32	-4,59	0,98	31	-4,06	0,94	-0,53 (-1,00; -0,06)	0,0323

CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL – bilastyna; CET – cetyryzyna; MTSS – średni całkowity wynik oceny nasilenia objawów (ang. *mean total symptom score*);

Tabela 22. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli - bilastyna vs cetyryzyna (Sinha 2023 B)

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. Tygodnia	32	-2,05	0,57	31	-1,73	0,53	-0,32 (-0,59; -0,05)	0,0244

MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL – bilastyna; CET – cetyryzyna; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Tabela 23. Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia - bilastyna vs cetyryzyna (Sinha 2023 B)

Punkt końcowy	BIL			CET			MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. Tygodnia	32	-1,62	0,55	31	-1,41	0,56	-0,21 (-0,48; 0,06)	0,1385

CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD — ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); BIL – bilastyna; CET – cetyryzyna; TNSS - całkowity wynik oceny nasilenia objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*); AEC – bezwzględna liczba eozynofili (ang. *absolute eosinophil count*); SIWS – skala wpływu bąbli na sen (ang. *Scale for Interference of Wheals with Sleep*); MTSS – średni całkowity wynik objawów (ang. *mean total symptom score*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*); SESI – skala stopnia zajęcia obszaru skóry (ang. *Scale for Extent of Skin Area Involvement*); SIE – skala intensywności rumienia (ang. *Scale for Intensity of Erythema*).

Tabela 24. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli - bilastyna vs desloratadyna – porównanie pośrednie

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	-0,37 (-0,52; -0,22)	0,63 (-0,35; 1,61)
	DESLO vs PLB	Nettis 2004	-1,00 (-1,97; -0,03)	

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

Tabela 25. Zmiana w zakresie nasilenia świądu - bilastyna vs desloratadyna – porównanie pośrednie

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
	BIL vs PLB	Zuberbier 2010	-0,47 (-0,63; -0,31)	0,01 (-0,78; 0,80)

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	DESLO vs PLB	Nettis 2004, Monroe 2003	-0,48 (-1,25; 0,30)	

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)
* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

Tabela 26. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs lewocetyryzyna (Chen 2024, Zuberbier 2010)

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
		BIL vs LEVO	Metaanaliza
Zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. Tygodnia	Chen 2024	0,52 (-0,12; 1,16)	0,44 (0,08; 0,79)
	Zuberbier 2010	0,40 (-0,03; 0,83)	
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. Tygodnia	Chen 2024	0,17 (-0,50; 0,84)	0,22 (-0,19; 0,64)
	Zuberbier 2010	0,26 (-0,27; 0,79)	
Zmiana w zakresie TSS ocenianego przez pacjenta (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. Tygodnia	Chen 2024	-0,09 (-0,75; 0,57)	0,12 (-0,30; 0,54)
	Zuberbier 2010	0,26 (-0,29; 0,81)	

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

Tabela 27. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs loratadyna – porównanie pośrednie

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia	BIL vs LEVO	Chen 2024, Zuberbier 2010	0,44 (0,08; 0,79)	-0,25 (-0,78; 0,28)
	LORA vs LEVO	Anuradha 2010	0,69 (0,30; 1,08)	

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)
* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

Tabela 28. Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) - bilastyna vs rupaadyna – porównanie pośrednie

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	-0,53 (-1,00; -0,06)	0,67 (-0,33; 1,67)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-1,20 (-2,08; -0,32)	

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)
* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

Tabela 29. Zmiana w zakresie skali liczby bąbli - bilastyna vs rupaadyna - porównanie pośrednie

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. Tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	-0,32 (-0,59; -0,05)	0,34 (-0,36; 1,04)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-0,66 (-1,31; -0,01)	

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

Tabela 30. Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia - bilastyna vs rupatadyna – porównanie pośrednie

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	RD lub ciągle (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia	BIL vs CET	Sinha 2023 B	-0,21 (-0,48; 0,06)	0,39 (-0,26; 1,04)
	RUPA vs CET	Dakhale 2014	-0,60 (-1,19; -0,01)	

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan

W badaniach RCT obejmujących pacjentów z pokrzywką otrzymano następujące wyniki dla poniższych porównań:

- bilastyna vs cetyryzyna: istotna statystycznie różnica na korzyść bilastyny dla punktów końcowych zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia oraz zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; brak istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. Tygodnia;
- bilastyna vs lewocetyryzyna: istotna statystycznie różnica na niekorzyść bilastyny dla punktu końcowego zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia; brak istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia oraz zmiana w zakresie TSS ocenianego przez pacjenta (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia.

W związku z brakiem badań RCT bezpośrednio porównujących bilastynę z desloratadyną, loratadyną i rupatadyną w populacji pacjentów z pokrzywką przeprowadzono porównanie pośrednie. Wyniki porównania wykazały dla niżej wymienionych porównań:

- bilastyna vs desloratadyna: brak istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia oraz zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia;
- bilastyna vs loratadyna: brak istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia;
- bilastyna vs rupatadyna: brak istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

Szczegółowe wyniki dla pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności bilastyny u pacjentów z pokrzywką przedstawiono w Aneksie 14 AKL Wnioskodawcy.

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono badań skuteczności praktycznej.

Pokrzywka

Tabela 31. Wyniki skuteczności badania prospektywnego Inui 2019

Nr	Effekt bilastyny (2 tyg.)	Effekt bilastyny (4 tyg.)	Okres leczenia i efekt bilastyny	Uwagi
1	Dobry	Doskonały	9 miesięcy, Doskonały	Co drugi dzień
2	Dobry	Doskonały	3 miesiące, Doskonały	Łojotokowe zapalenie skóry
3	Doskonały	Doskonały	4 miesiące, Doskonały	Obrzęk Quinckego
4	Doskonały	Doskonały	3 miesiące, Doskonały	Brak uwag
5	Brak efektu	Doskonały	1 miesiąc, Doskonały	Kombinacja bilastyny i famotydyny (20 mg/d) dała doskonały efekt

Nr	Efekt bilastyny (2 tyg.)	Efekt bilastyny (4 tyg.)	Okres leczenia i efekt bilastyny	Uwagi
6	Doskonały	Doskonały	1 miesiąc, Doskonały	Brak uwag
7	Doskonały	Doskonały	1 miesiąc, Doskonały	Brak uwag
8	Doskonały	Doskonały	2 miesiące, Doskonały	Brak uwag
9	Brak efektu	Brak efektu	1 miesiąc, Brak efektu	Kombinacja bilastyny i lewocetyryzyny dała doskonały efekt
10	Doskonały	Doskonały	2 miesiące, Doskonały	Atopowe zapalenie skóry
11	Doskonały	Doskonały	3 miesiące, Doskonały	Brak uwag
12	Dobry	Dobry	4 miesiące, Dobry	Brak uwag
13	Doskonały	Doskonały	1 miesiąc, Doskonały	Brak uwag
14	Doskonały	Doskonały	2 miesiące, Doskonały	Brak uwag
15	Brak efektu	Doskonały	3 miesiące, Doskonały	Lewocetyryzyna dała doskonały efekt
16	Doskonały	Doskonały	7 miesięcy, Doskonały	2-3 tabletki/tydz.
17	Dobry	Dobry	6 tygodni, Dobry	Brak uwag
18	Doskonały	Doskonały	2 miesiące, Doskonały	Brak uwag

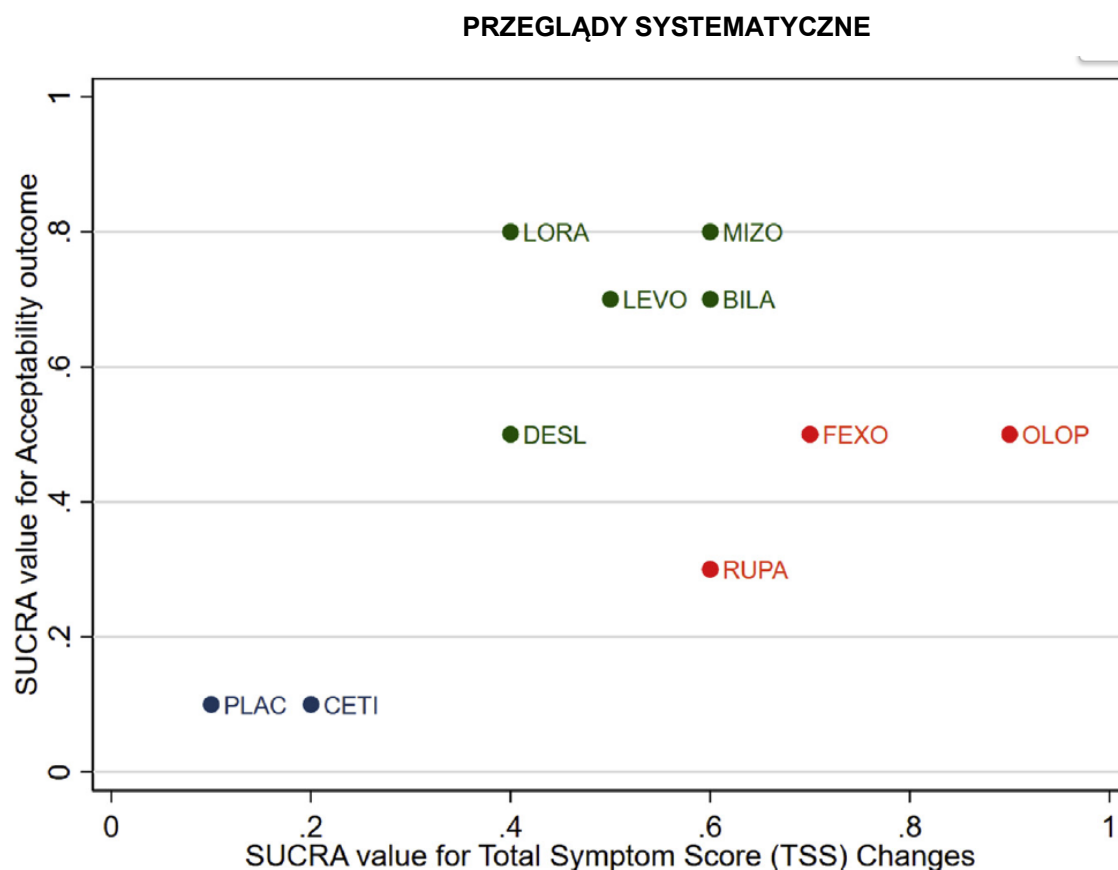
W badaniu prospektywnym Inui 2019 po 4 tyg. Stosowania bilastyny efekt leczenia określono jako doskonały u 15 spośród 18 pacjentów, u dwóch 2 pacjentów – jako dobry, u 1 pacjenta – brak efektu.

Tabela 32. Wyniki skuteczności badania retrospektywnego Shah 2020

Skuteczność bilastyny				
	Parametr	Wartość początkowa	Dzień 28	Wartość P
UCT	Poprawa objawów	2,2	3,2	<0,05
	Poprawa jakości życia	2,1	3,2	<0,05
	Satysfakcja z leczenia	2,2	3,15	<0,05
	Kontrola pokrzywki	2,5	3,5	<0,05
	Łączny wynik UCT	9	13,05	<0,05
VAS	Stopień senności	2,8	2,32	<0,191
	Satysfakcja z leku	7,61	8,75	<0,05

UCT - Urticaria Control Test; VAS - wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale)

W badaniu retrospektywnym Shah 2020 po 28 dniach stosowania bilastyny u pacjentów z pokrzywką zaobserwowano statystycznie istotną poprawę względem stanu wyjściowego w zakresie następujących parametrów UCT: objawów, jakości życia, satysfakcji z leczenia, kontroli pokrzywki, łącznego wyniku UCT, a także w zakresie VAS – satysfakcja z leku. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w stopniu senności.



Rysunek 4. Ranking SUCRA dla zmiany wyniku oceny nasilenia objawów (TSS) u pacjentów z pokrzywką (Phinyo 2021)

BILA, bilastyna; CETI, cetyryzyna; DESL, desloratadyna; FEXO, feksofenadyna; LEVO, lewocetyryzyna; LORA, loratadyna; MIZO, mizolastyna; OLOP, olopatadyna; PLAC, placebo; RUPA, rupatadyna; SUCRA, powierzchnia pod rankingiem kumulatywnym.

AKL wnioskodawcy rozdz. 8:

Opracowanie Singh 2022 wykazało, iż bilastyna charakteryzuje się korzystnym wpływem na łagodzenie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek w porównaniu z placebo, mierzony całkowitym wynikiem objawów, wynikiem objawów nosowych i wynikiem objawów nienosowych, pomimo heterogeniczności między poszczególnymi badaniami. Nie wykazano różnicy pod względem skuteczności między bilastyną a innymi doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, takimi jak cetyryzyna, desloratadyna i feksofenadyna, w odniesieniu do wyników pierwotnych. Bilastyna poprawiła jakość życia pacjentów w porównaniu z placebo w ograniczonej liczbie uwzględnionych badań. Zarówno bilastyna, jak i desloratadyna były równie skuteczne w poprawie jakości życia.

W opracowaniu Phinyo 2021 wykazano wyższość bilastyny względem placebo w przypadku TSS i świądu u pacjentów z pokrzywką. Akceptowalność wszystkich leków przeciwhistaminowych nie była gorsza od placebo, a także nie było między nimi istotnych różnic.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

BADANIA EKSPERYMENTALNE

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane do 14. dnia - bilastyna vs cetyryzyna (Kuna 2009)

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	CET n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	56/227 (24,7%)	82/228 (36,0%)	0,58 (0,39; 0,87)	0,0091	-11,30 (-19,68; -2,91)	0,0083	8,85 NNTH (5,08; 34,32) NNTH
Ból głowy	24/227 (10,6%)	19/228 (8,3%)	1,30 (0,69; 2,45)	0,4152	2,24 (-3,13; 7,61)	0,4140	-
Senność	4/227 (1,8%)	17/228 (7,5%)	0,22 (0,07; 0,67)	0,0077	-5,69 (-9,51; -1,88)	0,0034	17,56 NNTH (10,52; 53,22) NNTH
Zmęczenie	1/227 (0,4%)	11/228 (4,8%)	0,09 (0,01; 0,68)	0,0201	-4,38 (-7,30; -1,47)	0,0032	22,81 NNTH (13,71; 67,93) NNTH
Duszności	2/227 (0,9%)	5/228 (2,2%)	0,40 (0,08; 2,06)	0,2718	-1,31 (-3,57; 0,94)	0,2545	-
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	33/227 (14,5%)	56/228 (24,6%)	0,52 (0,32; 0,84)	0,0076	-10,02 (-17,25; -2,80)	0,0066	9,98 NNTH (5,80; 35,77) NNTH
Przerwanie leczenia ze względu na AE	1/227 (0,4%)	0/228 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,69)	0,4984	0,44 (-0,77; 1,65)	0,4759	-
Poważne AE	0/227 (0,0%)	0/228 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,86; 0,86)	1,0000	-

CI — przedział ufności (ang. confidential interval); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); OR - iloraz szans (ang. odds ratio); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional beneficial outcome); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome); BIL – bilastyna; CET – cetyryzyna; AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event).

W badaniu RCT Kuna 2009 u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek dla porównania bilastyna vs cetyryzyna zaobserwowano statystycznie istotnie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane do 14. dnia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, senność, zmęczenie, zdarzenia niepożądane związane z lekiem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych: duszności, przerwanie leczenia ze względu na AE, poważne AE.

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane do 14. dnia – bilastyna vs desloratadyna (Bachert 2009)

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	DESLO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	66/233 (28,3%)	79/242 (32,6%)	0,82 (0,55; 1,21)	0,3072	-4,32 (-12,59; 3,95)	0,3060	-
Zdarzenia niepożądane związanymi z lekiem	48/233 (20,6%)	48/242 (19,8%)	1,05 (0,67; 1,64)	0,8353	0,77 (-6,46; 7,99)	0,8354	-
Przerwanie leczenia ze względu na AE	1/233 (0,4%)	2/242 (0,8%)	0,52 (0,05; 5,74)	0,5914	-0,40 (-1,81; 1,02)	0,5825	-
Ból głowy	26/233 (11,2%)	27/242 (11,2%)	1,00 (0,56; 1,77)	0,9995	0,00 (-5,66; 5,67)	0,9995	-
Senność	9/233 (3,9%)	9/242 (3,7%)	1,04 (0,41; 2,67)	0,9347	0,14 (-3,29; 3,58)	0,9347	-
Zmęczenie	6/233 (2,6%)	3/242 (1,2%)	2,11 (0,52; 8,52)	0,2964	1,34 (-1,13; 3,80)	0,2884	-
Poważne AE	0/233 (0,0%)	0/242 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,82; 0,82)	1,0000	-

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); BIL - bilastyna; DESLO - desloratadyna; AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

W badaniu RCT Bachert 2009 u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek dla porównania bilastyna vs desloratadyna nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych do 14. dnia.

W badaniu RCT Sastre 2009 w grupie przyjmującej bilastynę w porównaniu do grupy przyjmującej desloratadynę zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których w 4. tygodniu leczenia wystąpił ból głowy: 10,7% vs 5,7%, OR=2,26 (1,07; 4,75), p=0,0282, NNTH=17,61 (9,30; 165,24).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych zdarzeń niepożądanych w 4. tygodniu leczenia. Szczegółowe wyniki przedstawiono w 4.3.1.1.2.2 AKL wnioskodawcy.

W badaniach RCT obejmujących pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek dotyczących porównań bilastyna vs lewocetyryzyna, bilastyna vs loratadyna, bilastyna vs rupatadyna nie oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Pokrzywka

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane w 6. tygodniu leczenia - bilastyna vs cetyryzyna (Sinha 2023 B)

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	CET n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	4/32 (12,5%)	13/31 (41,9%)	0,20 (0,06; 0,70)	0,0122	-0,29 (-0,50; -0,09)	0,006	3,40 NNTH (1,99; 11,59) NNTH
Sedacja	2/32 (6,3%)	8/31 (25,8%)	0,19 (0,04; 0,99)	0,0486	-0,20 (-0,37; -0,02)	0,029	5,11 NNTH (2,70; 49,56) NNTH

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); BIL - bilastyna; ET - cetyryzyna; AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

W badaniu RCT Sinha 2023 B u pacjentów z pokrzywką dla porównania bilastyna vs cetyryzyna zaobserwowano statystycznie istotnie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane 6. tygodniu leczenia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, sedacja.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane w 4. tygodniu leczenia - bilastyna vs lewocetyryzyna (Zuberbier 2010)

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Ból głowy ogółem	24/173 (13,9%)	26/165 (15,8%)	0,86 (0,47; 1,57)	0,6258	-0,02 (-0,09; 0,06)	0,626	-
Ból głowy związany z leczeniem	21/173 (12,1%)	20/165 (12,1%)	1,00 (0,52; 1,93)	0,9961	0,00 (-0,07; 0,07)	0,996	-
Senność	10/173 (5,8%)	11/165 (6,7%)	0,86 (0,35; 2,08)	0,7360	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,736	-
Zmęczenie związane z leczeniem	5/173 (2,9%)	0/165 (0,0%)	10,80 (0,59; 196,96)	0,1081	0,03 (0,00; 0,06)	0,038	34,60 NNTB (17,79; 624,46) NNTH
Poważne AE	0/173 (0,0%)	0/165 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1,000	-
Zgon	0/173 (0,0%)	0/165 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1,000	-

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); BIL – bilastyna; LEVO – lewocetyryzyna; AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

W badaniu RCT Zuberbier 2010B u pacjentów z pokrzywką dla porównania bilastyna vs cetyryzyna zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których w 4. tygodniu leczenia wystąpiło zmęczenie związane z leczeniem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane w 24. tygodniu leczenia - bilastyna vs lewocetyryzyna (Rajendran 2024)

Zdarzenie niepożądane	BIL n/N (%)	LEVO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	14/74 (18,9%)	16/74 (21,6%)	1,18 (0,53; 2,64)	0,6828	0,03 (-0,10; 0,16)	0,682	-
Ból głowy	7/74 (9,5%)	3/74 (4,1%)	0,40 (0,10; 1,63)	0,2028	-0,05 (-0,13; 0,03)	0,188	-
Senność	5/74 (6,8%)	10/74 (13,5%)	2,16 (0,70; 6,65)	0,1811	0,07 (-0,03; 0,16)	0,171	-
Dolegliwości ze strony układu pokarmowego	2/74 (2,7%)	3/74 (4,1%)	1,52 (0,25; 9,38)	0,6513	0,01 (-0,04; 0,07)	0,649	-

CI — przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); BIL – bilastyna; LEVO – lewocetyryzyna; AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

W badaniu RCT Rajendran 2024 u pacjentów z pokrzywką dla porównania bilastyna vs lewocetyryzyna nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 24. tygodniu leczenia.

W badaniach RCT obejmujących pacjentów z pokrzywką dotyczących porównań bilastyna vs desloratadyna, bilastyna vs loratadyna, bilastyna vs rupatadyna nie oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

BADANIA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Pokrzywka

Tabela 38. Działania niepożądane bilastyny w badaniu retrospektywnym Kumaran 2024 (N=124)

Dawka bilastyny	Działanie niepożądane	Liczba pacjentów (%)
Bilastyna 20 mg (n = 7/72)	Senność	4 pacjentów (5,5%)
	Ból głowy	1 pacjent (1,4%)
	Zawroty głowy	1 pacjent (1,4%)
	Zaparcia	1 pacjent (1,4%)

Dawka bilastyny	Działanie niepożądane	Liczba pacjentów (%)
Bilastyna >20 mg (n = 18/52)*	Senność	10 pacjentów (19,2%)
	Ból głowy	2 pacjentów (3,8%)
	Zawroty głowy	1 pacjent (1,9%)
	Ból brzucha	2 pacjentów (3,8%)
	Dyspepsja	2 pacjentów (3,8%)
	Wysypka trądzikowa	1 pacjent (1,9%)

Tabela 39. Działania niepożądane bilastyny w badaniu retrospektywnym Shah 2020 (N=230)

Działanie niepożądane	Liczba przypadków (n)
Sedacja	10
Zmęczenie	4
Zawroty głowy	3
Ból głowy	2

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Według przeglądu systematycznego Snidvongs 2017 Działanie uspokajające obserwowane u osób przyjmujących lewocetyryzynę jest porównywalne do działania innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, w tym bilastyny.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

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

ChPL Bellix

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dorosłych i młodzieży.

Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczonych bilastyną w dawce 20 mg w badaniach klinicznych, była porównywalna z częstością występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących placebo (12,7% w stosunku do 12,8%).

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): brak

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): senność, ból głowy.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy wskazują na porównywalną skuteczność bilastyny i większości komparatorów w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. W leczeniu pokrzywki skuteczność bilastyny również jest porównywalna do większości komparatorów, a względem cetyryzyny dla części punktów końcowych raportowano wyższą skuteczność. Badania wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa bilastyny, z tym że w większości są to dane krótkoterminowe.

W przypadku większości wyników z zakresu skuteczności leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównywanych technologii. Jedynie w zakresie zmiany wyniku objawów nosowych (NSS) dla porównania vs cetyryzyna uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść cetyryzyny.

W przypadku leczenia pokrzywki dla zmiany w zakresie MTSS (średni całkowity wynik oceny nasilenia objawów) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia dla porównania vs cetyryzyna oraz zmiany w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia dla porównania vs cetyryzyna uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść bilastyny (jakość dowodów niska). W przypadku zmiany w zakresie refleksyjnego TSS (całkowity wynik oceny) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia dla porównania vs lewocetyryzyna uzyskano wyniki istotne statystycznie na niekorzyść bilastyny (jakość dowodów niska). Dla pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem technologii opcjonalnych.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z niektórymi komparatorami w zakresie części punktów końcowych, w związku z czym analizę częściowo oparto na wynikach porównania pośredniego. W leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek dla porównania bilastyna vs loratadyna zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące jakości życia. Nie zidentyfikowano badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa dla wyżej wymienionego porównania. W leczeniu pokrzywki przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera dla bilastyny vs loratadyna, bilastyny vs rupatadyna oraz bilastyny vs desloratadyna. Ponadto uwzględnione w analizie badania w większości charakteryzują się stosunkowo krótkim okresem obserwacji wynoszącym 2–6 tygodni. Wyjątek stanowi badanie Rajendran 2024, które uwzględniało dłuższy, 24-tygodniowy okres obserwacji.

Ponadto nie odnaleziono badań z zakresu efektywności praktycznej dla bilastyny we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej preparatu Belix (bilastyna) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Technika analityczna

Wnioskodawca założył brak różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną a komparatorami i w związku z tym założeniem wykonał analizę minimalizacji kosztów (CMA, *ang. cost minimization analysis*). Dodatkowo na podstawie analizy ilorazu kosztu i efektu oszacowano współczynnik kosztów użyteczności (CUR, *ang. cost – utility ratio*).

Porównywane interwencje

Jako komparator dla wnioskowanej technologii (leku Belix) przyjęto substancje czynne z grupy 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne, tj. cetyryzyną, desloratadyną, lewocetyryzyną, loratadyną lub rupatadyną.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy wynoszący 30 dni. W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano horyzont czasowy wynoszący 1 rok.

Model analizy

W celu oszacowania kosztów stosowania analizowanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym wnioskodawca wykorzystał, model wykonany w programie Microsoft Excel. W związku z przyjętym założeniem o braku różnic w efektach leczenia pomiędzy technologią wnioskowaną i technologiami opcjonalnymi, analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Dodatkowo przeprowadzono analizę ilorazu kosztu i efektu, w której przyjęto założenia porównywalnej skuteczności wnioskowanej interwencji i uwzględnionych technologii opcjonalnych. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla pacjentów z polskiej populacji z dobrze kontrolowanym alergicznym nieżytem nosa (przyjęto założenie, że pacjenci leczeni lekami przeciwhistaminowymi uzyskują dobrą kontrolę choroby). Ze względu na przyjęty typ analizy ekonomicznej, tj. analizę minimalizacji kosztów, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej (AKL Wnioskodawcy) wykazano, że bilastyna i inne leki przeciwhistaminowe charakteryzują się porównywalnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa, w związku z powyższym, przyjęto, że wartości użyteczności raportowane dla pacjentów leczonych bilastyną będą takie same jak dla pacjentów stosujących terapię opcjonalną.

Uwzględnione koszty

Ze względu na przyjęcie założenia porównywalnej skuteczności oraz porównywalnego profilu bezpieczeństwa, Wnioskodawca nie uwzględnił innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

W analizie uwzględniono koszt refundowanych preparatów przeciwhistaminowych – cetyryzyny, desloratadyny, lewocetyryzyny, loratadyny i rupatadyny w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. W analizie przyjęto, że wnioskowany lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne. Wszystkie refundowane preparaty dostępne w ramach grupy limitowej 207.1 znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. oraz poniżej 18 roku życia. W ramach analizy podstawowej uwzględniono umieszczenie wnioskowanej prezentacji preparatu Bellix na liście leków dostępnych bezpłatnie pacjentom po ukończeniu 65. r.ż. (katalog D2) oraz do 18 roku życia (katalog D1).

Ze względu na różną liczbę mg składających się na 1 DDD poszczególnych substancji posługiwano się średnim kosztem za 1 DDD. Koszt za 1 DDD wnioskowanej technologii wyznaczono w oparciu o dane przekazane przez Wnioskodawcę dotyczące ceny zbytu netto, przy założeniu, że preparat będzie umieszczony na liście leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 65. r.ż. (katalog D2) oraz do 18 roku życia (katalog D1).

Koszt technologii opcjonalnych przedstawiono jako średni, ważony udziałem poszczególnych preparatów w grupie 207.1 i na listach D1/D2. Koszt za 1 DDD analizowanych technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych pochodzących z aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 19 marca 2025 r.) i sprawozdania NFZ za okres styczeń-grudzień 2024 [Obwieszczenie MZ; NFZ 12.2024].

Koszt za 1 DDD produktu leczniczego Bellix z perspektywy NFZ oszacowano na ████████ PLN, a z perspektywy wspólnej na ████████ PLN. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku technologii opcjonalnych (cetyryzyny, desloratadyny, lewocetyryzyny, loratadyny i rupatadyny) średni koszt za 1 DDD uśrednionych komparatorów z perspektywy NFZ z uwzględnieniem udziału listy D1/D2 oszacowano na 0,4205 PLN, a z perspektywy wspólnej na 0,5087 PLN.

Tabela 40. Uśredniony koszt technologii opcjonalnych za DDD (cetyryzyny, desloratadyny, lewocetyryzyny, loratadyny i rupatadyny).

Parametr	Koszt [PLN]
Średni koszt za DDD z perspektywy NFZ z uwzględnieniem udziału listy D1/D2	0,4205
Średni koszt za DDD z perspektywy wspólnej	0,5087

DDD - zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*); PLN - Polski Złoty, CN – Cena netto, CHB- cena handlowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF-wartość limitu finansowania

W tabelach poniżej przedstawiono koszty technologii wnioskowanej oraz najtańszej i najdroższej prezentacji z technologii opcjonalnych za 1 DDD.

Tabela 41. Koszt technologii wnioskowanej – Bellix za DDD z perspektywy NFZ i wspólnej.

Prezentacja	CZN [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]	Koszt za DDD perspektywa NFZ [PLN]	Koszt za DDD, perspektywa wspólna [PLN]
Bellix®, 20 mg x 30 tab.	██████	██████	██████	██████	██████	██████*	██████

DDD - zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*); PLN - Polski Złoty, CN – Cena netto, CHB- cena handlowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF-wartość limitu finansowania

* Kosz za tabletkę z perspektywy NFZ z uwzględnieniem odmiennej refundacji leków w grupie D1/D2.

Tabela 42. Koszt najtańszej (Rupaller) i najdroższej (ContraHis) z technologii opcjonalnych pod względem kosztów za DDD z perspektywy NFZ i wspólnej, za 1 DDD.

Prezentacja	CZN [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]	Koszt za DDD perspektywa NFZ [PLN]	Koszt za DDD, perspektywa wspólna [PLN]
Rupaller (rypatydyna), tabl., 10 mg, 100 szt.	23,33	26,71	35,28	35,28	10,58	0,301*	0,353

Prezentacja	CZN [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]	Koszt za DDD, perspektywa NFZ [PLN]	Koszt za DDD, perspektywa wspólna [PLN]
Contrahist, (lewnocytryzyna) tabl. powł., 5 mg, 28 szt.a	13,75	15,75	19,55	12,60	9,66	0,529*	0,698

DDD - zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*); PLN - Polski Złoty, CNZ – Cena zbytu netto, CHB- cena handlowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF-wartość limitu finansowania.

* Kosz za tabletkę z perspektywy NFZ z uwzględnieniem odmiennej refundacji leków w grupie D1/D2.

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące parametry

- dane kosztowe dla wnioskowanej prezentacji preparatu Bellix: testowano brak uwzględnienia na liście D1/D2;
- dane kosztowe dla technologii opcjonalnych, tj. koszt za DDD równy najniższej CZN za DDD, cenie DDD preparatu równemu limitowi, średniej ważonej cenie za DDD preparatów poniżej limitu, średniej ważonej cenie za DDD preparatów cetyryzyny, średniej ważonej cenie za DDD preparatów desloratadyny, średniej ważonej cenie za DDD preparatów lewocetyryzyny, średniej ważonej cenie za DDD preparatów loratadyny oraz średniej ważonej cenie za DDD preparatów rupatadyny.
- wartości użyteczności — dane testowane w analizie ilorazu kosztu i efektu, tj. testowano wartości użyteczności oszacowane dla pokrzywki.
- horyzont czasowy – testowano roczny horyzont czasowy.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca zaprezentował w analizie wartość użyteczności dla dobrze kontrolowanej choroby u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa z publikacji Vieira 2024 C, a dla pacjentów z pokrzywką z publikacji Hawe 2016, odnalezionych w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego w bazie PubMed. W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość użyteczności dla pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (0,980). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant wykorzystujący wartość użyteczności dla pacjentów z pokrzywką (0,862). Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte przez Wnioskodawcę.

Typ analizy	Wartość użyteczności	Źródło
Analiza podstawowa	0,980	Vieira 2024 C
Analiza scenariuszowa	0,862	Hawe 2016

Dyskontowanie

Nie dotyczy (horyzont czasowy przyjęty w analizie nie przekracza roku).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Bellix	Komparatory	Bellix	Komparatory
[QALY]	0,081	0,081	0,081	0,081
CUR [PLN/QALY]				
Koszt substancji czynnej [PLN]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Bellix	Komparatory	Bellix	Komparatory
Koszt inkrementalny [PLN]	-0,69		-0,97	

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR - współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); PLN – Polski Złoty;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty terapii preparatem Bellix są niższe od uśrednionych kosztów terapii innymi lekami przeciwhistaminowymi z grupy limitowej 207.1 o 0,69 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz o 0,97 PLN z perspektywy wspólnej.

Z perspektywy NFZ, koszt 30-dniowej terapii preparatem Bellix wyniósł [REDACTED] co dla efektu zdrowotnego przekłada się na wartość CUR w wysokości [REDACTED], natomiast średni koszt terapii komparatorami wynosi [REDACTED], co odpowiada wartości CUR w wysokości [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej, koszt 30-dniowej terapii preparatem Bellix wynosi [REDACTED] a wartość CUR oszacowano na [REDACTED], natomiast średni koszt terapii komparatorami wynosi [REDACTED], co dla efektu zdrowotnego przekłada się na wartość CUR w wysokości [REDACTED].

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla uśrednionej ceny za 1 DDD wszystkich preparatów antyhistaminowych z grupy limitowej 207.1 (cetyryzyny, desloratadyny, lewocetyryzyny, loratadyny i rupatadyny)

Poniżej przedstawiono wyniki CMA i CUR dla poszczególnych komparatorów oddzielnie, które wnioskodawca testował w analizie wrażliwości. Zdaniem analityków Agencji, wyniki CMA oraz CUR dla poszczególnych technologii opcjonalnych powinny stanowić analizę podstawową.

Tabela 45. Scenariuszowa analiza wrażliwości uwzględniająca średnią cenę za 1 DDD poszczególnych komparatorów — perspektywa NFZ.

Komparator	CMA [PLN]			CUR [PLN/QALY]			Cena progowa CMA i CUR [PLN]
	Koszt interwencji	Koszt komparatora	Koszt inkrementalny	Interwencja	Komparator	Różnica	
cetyryzyna	[REDACTED]	13,08	[REDACTED]	[REDACTED]	162,33	[REDACTED]	nd.
desloratadyna	[REDACTED]	13,47	[REDACTED]	[REDACTED]	167,24	[REDACTED]	nd.
lewocetyryzyna	[REDACTED]	12,75	[REDACTED]	[REDACTED]	158,25	[REDACTED]	nd.
loratadyna	[REDACTED]	12,70	[REDACTED]	[REDACTED]	157,63	[REDACTED]	nd.
rupatadyna	[REDACTED]	8,49	[REDACTED]	[REDACTED]	105,44	[REDACTED]	5,00

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR - współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); PLN – Polski Złoty;

Z analizy wrażliwości porównującej technologię wnioskowaną oraz poszczególne technologie opcjonalne osobno wynika, iż koszt inkrementalny terapii produktem leczniczym Bellix w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki z perspektywy NFZ [REDACTED]

Tabela 46. Scenariuszowa analiza wrażliwości uwzględniająca cenę za 1 DDD poszczególnych komparatorów — perspektywa wspólna.

Komparator	CMA [PLN]			CUR [PLN/QALY]			Cena progowa CMA i CUR [PLN]
	Koszt interwencji	Koszt komparatora	Koszt inkrementalny	Interwencja	Komparator	Różnica	
cetyryzyna	[REDACTED]	15,13	[REDACTED]	[REDACTED]	187,83	[REDACTED]	9,71
desloratadyna	[REDACTED]	16,16	[REDACTED]	[REDACTED]	200,68	[REDACTED]	10,62
lewocetyryzyna	[REDACTED]	15,73	[REDACTED]	[REDACTED]	195,35	[REDACTED]	10,24
loratadyna	[REDACTED]	16,06	[REDACTED]	[REDACTED]	199,45	[REDACTED]	10,53
rupatadyna	[REDACTED]	10,58	[REDACTED]	[REDACTED]	131,40	[REDACTED]	5,59

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR - współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); PLN – Polski Złoty;

Z analizy wrażliwości porównującej technologię wnioskowaną oraz poszczególne technologie opcjonalne osobno wynika, iż koszt inkrementalny terapii produktem leczniczym Bellix w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki z perspektywy wspólnej

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przeprowadzaniem AE metodą CMA, wnioskodawca wykonał analizę progową w sposób zgodny z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. przedstawiając oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Ze względu na wnioskowaną refundację preparatu Bellix, przyjęto w analizie założenie, że w wariancie z perspektywy NFZ cena progowa nie będzie obliczana, jeśli wymagałoby to zwiększenia ceny wnioskowanej technologii powyżej aktualnego limitu finansowania. Z tego powodu wnioskodawca odstąpił od wykonywania analizy progowej w wariancie z perspektywy NFZ zarówno w przypadku analizy podstawowej, jak i scenariuszy analizy wrażliwości.

Cenę progową wyznaczono dla perspektywy wspólnej. W przypadku perspektywy płatnika publicznego, ceny progowe wyznaczono jedynie w przypadku gdy koszt terapii preparatem Bellix był wyższy od kosztów terapii uwzględnioną technologią opcjonalną. Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę ilorazu kosztu i efektu (CUR). Ceny progowe wyznaczono jedynie w przypadku CMA. W przypadku CUR, ze względu na założenie porównywalnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii (co wpływa na uzyskanie jednakowej wartości QALY w przypadku obu porównywanych schematów leczenia), ceny progowe są tożsame jak w przypadku CMA. Dla perspektywy wspólnej, cena zbytu netto, przy której koszty terapii preparatem Bellix zrównują się z kosztami leczenia technologiami opcjonalnymi wynosi 9,83 PLN (Tabela poniżej).

Tabela 47. Cena progowa CMA i CUR -perspektywa NFZ i wspólna.

Cena progowa CMA i CUR [PLN]	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Bellix	n.d.	9,83

W analizie wrażliwości wnioskodawca oszacował ceny progowe osobno dla każdego z komparatorów.

Z perspektywy NFZ cena zbytu netto, przy której koszt terapii preparatem Bellix zrównuje się z kosztami leczenia rupatydyną jest

Dla perspektywy wspólnej, ceny zbytu netto, przy której koszty terapii preparatem Bellix zrównują się z kosztami leczenia preparatami: cetyryzyną, desloratadyną, lewocetyryzyną, loratadyną Wyniki zostały ujęte w tabeli poniżej.

Tabela 48. Cena progowa CMA i CUR -perspektywa NFZ i wspólna dla poszczególnych komparatorów.

Komparator	Cena progowa CMA i CUR	
	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
cetyryzyna	nd.	9,71
desloratadyna	nd.	10,62
lewocetyryzyna	nd.	10,24
loratadyna	nd.	10,53
rupatadyna	5,00	5,59

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Bellix nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Z uwagi na fakt, iż preparaty z grupy limitowej 207.1 są lekami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę w wariancie z perspektywy wspólnej spełniają jednocześnie

kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W związku z powyższym wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (rupatadyny). Ceny wnioskowanej technologii zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z perspektywy NFZ wynosi [REDACTED], a z perspektywy wspólnej [REDACTED].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę, w której przetestowane zostały scenariusze: kosztowe, dotyczące wartości użyteczności i horyzontu czasowego.

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz poszczególnych technologii opcjonalnych osobno.

Z perspektywy NFZ [REDACTED] w następujących scenariuszach:

- cena za DDD komparatora równa najniższej CZN za DDD: różnica kosztów interwencja vs komparator: [REDACTED] PLN, co powoduje zmianę w stosunku do analizy podstawowej ([REDACTED]),
- cena za DDD komparatora równa limitowi: różnica kosztów interwencja vs komparator: [REDACTED] PLN, co powoduje zmianę w stosunku do analizy podstawowej ([REDACTED]),
- cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie za DDD preparatów poniżej limitu: różnica kosztów interwencja vs komparator: [REDACTED] PLN, co powoduje zmianę w stosunku do analizy podstawowej ([REDACTED]),
- cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie rupaadyny: różnica kosztów interwencja vs komparator: [REDACTED] PLN, co powoduje zmianę w stosunku do analizy podstawowej ([REDACTED]).

Z perspektywy wspólnej [REDACTED] w następujących scenariuszach:

- cena za DDD komparatora równa najniższej CZN za DDD: różnica kosztów interwencja vs komparator: [REDACTED] PLN, co powoduje zmianę w stosunku do analizy podstawowej ([REDACTED]),
- cena za DDD komparatora równa limitowi: różnica kosztów interwencja vs komparator: [REDACTED] PLN, co powoduje zmianę w stosunku do analizy podstawowej ([REDACTED]),
- cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie za DDD preparatów poniżej limitu: różnica kosztów interwencja vs komparator: [REDACTED] PLN, co powoduje zmianę w stosunku do analizy podstawowej ([REDACTED]),
- cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie rupaadyny: różnica kosztów interwencja vs komparator: [REDACTED] PLN, co powoduje zmianę w stosunku do analizy podstawowej ([REDACTED]).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych osobno. W AE przedstawiono porównanie względem uśrednionego komparatora uwzględniającego wszystkie leki przeciwhistaminowe refundowane w ramach grupy limitowej 207.1 (cetyryzynę, desloratadynę, lewocetyryzynę, rupatadynę i loratadynę). Wnioskodawca przetestował w ramach analizy wrażliwości koszty stosowania produktu Bellix w porównaniu do kosztów stosowania poszczególnych komparatorów oddzielnie.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę ilorazu kosztu i efektu ze względu na założony brak różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną i komparatorem
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa komparatorów: desloratadyna, rupatadyna, lewocetyryzyna, cetyryzyna oraz loratadyna. W leczeniu pokrzywki przeprowadzono bezpośrednie porównania stosowania technologii wnioskowanej z lewocetyryzyną i cetyryzyną oraz porównania pośrednie wnioskowanej technologii do loratadyny za pomocą wspólnego komparatora — leku lewocetyryzyna, do rupatadyny za pomocą wspólnego komparatora — leku cetyryzyna oraz do desloratadyny za pomocą wspólnych komparatorów — leku lewocetyryzyna oraz placebo. Nie przedstawiono wystarczających dowodów na równorzędność stosowania bilastyny i loratadyny w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej, w związku z tym Wnioskodawca dodatkowo przedstawił analizę CUR.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto horyzont 30-dniowy, co w opinii Analityków Agencji jest zbyt krótkim horyzontem, ze względu na przewlekły charakter alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz pokrzywki. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował dłuższy horyzont czasowy- 1 rok.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dyskontowanie nie miało w tym przypadku zastosowania, ponieważ horyzont czasowy przyjęty w analizie nie przekraczał roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 4):

1. W badaniach klinicznych bezpośrednio oraz pośrednio porównujących terapię bilastyną względem terapii cetyryzyną, desloratadyną, lewocetyryzyną, loratadyną lub rupatadyną oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa i w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej).

Komentarz analityków

Ze względu na brak wyników badań dotyczących loratadyny w zakresie zdefiniowanych w schemacie PICO punktów końcowych nie jest możliwe bezpośrednie ani pośrednie porównanie skuteczności obu interwencji, co zostało ujęte przez Wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych analiz: *nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z loratadyną (patrz tabela poniżej). Zidentyfikowane badania (Bachert 2009 dla bilastyny i Purwaningsih 2020 dla loratadyny) nie posiadają wspólnych punktów końcowych lub sposób przedstawienie wyników (statystyki opisowe) uniemożliwiają przedstawienie porównania pośredniego lub choćby zestawienia wyników tych badań. Stąd w analizie ograniczono się do przedstawienia danych dla bezpośredniego porównania bilastyny i loratadyny. Dostępne dane pozwalają jedynie na porównanie dotyczące jakości życia co stanowi organicznie niniejszej analizy. Jednocześnie zwracamy uwagę na fakt, że loratadyna jest refundowana w jednej grupie limitowej z cetyryzyną, desloratadyną, levocetyryzyną i rupatadyną tj. pozostałymi leki uwzględnionymi w analizie jako komparatory. Zgodnie z ustawą refundacyjną „do grupy limitowej kwalifikuje się: lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania”. Tym samym można wnioskować, że dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa zidentyfikowane dla pozostałych komparatorów (cetyryzyny, desloratadyny, levocetyryzyny i rupatadyny) są również reprezentatywne dla loratadyny. Zwracamy jednocześnie uwagę, że żadne zidentyfikowane wytyczne kliniczne nie wskazują preferowanego leku spośród leków przeciwhistaminowych (ATC R06AX). Leki te należy traktować jako równorzędne*

2. Stosunkowo krótki horyzont czasowy. Alergiczne zapalenie błony śluzowej i pokrzywka mogą być schorzeniami okresowymi lub przewlekłymi. Z tego powodu trudno jest wyznaczyć horyzont obserwacji. Należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na fakt, iż wszystkie koszty odniesione są do wartości na DDD. Przyjęty 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanego do refundacji opakowania preparatu Bellix® (tj. 30 tabletek).
3. W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu założono, że pacjenci przyjmujący leki przeciwhistaminowe uzyskują dobrą kontrolę choroby. Z tego względu w analizie podstawowej uwzględniono wartość użyteczności pochodzącą z publikacji Vieira 2024 C dotyczącą populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, których choroba jest dobrze kontrolowana (0,98).
4. Niepewność dotyczącą wpisania leku na listę D1/D2. W analizie założono, że preparat Bellix® zostanie wpisany na listę D1/D2. Wynika to z faktu, że wszystkie refundowane preparaty przeciwhistaminowe znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. oraz poniżej 18 r.ż.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Wartość użyteczności dla dobrze kontrolowanej choroby podana w publikacji Vieira 2024 C wynosi 0,99, a nie jak wskazał Wnioskodawca 0,98. Powoduje to zmianę wartości CUR z perspektywy NFZ na [REDACTED]. Skorygowane przez analityków wartości CUR nie wpływają na wnioskowanie z analizy podstawowej.
2. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych osobno. W AE przedstawiono porównanie względem uśrednionego komparatora uwzględniającego wszystkie leki przeciwhistaminowe refundowane w ramach grupy limitowej 207.1 (cetyryzynę, desloratadynę, levocetyryzynę, rupatadynę i loratadynę). Wnioskodawca przetestował jedynie w ramach analizy wrażliwości koszty stosowania produktu Bellix oddzielnie w stosunku do poszczególnych komparatorów. W opinii Analityków wariant podstawowy analizy powinien zawierać szacowania w stosunku do poszczególnych komparatorów osobno, a nie stanowić jedynie wariant scenariuszowy analizy wrażliwości.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W AE przedstawiono porównanie względem uśrednionego komparatora uwzględniającego wszystkie leki przeciwhistaminowe refundowane w ramach grupy limitowej 207.1 (cetyryzyny, desloratadyny, lewocetyryzyny, rupatadyny i loratadyny). W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca przetestował porównanie wnioskowanej technologii z każdym z komparatorów oddzielnie. Największy wpływ na wyniki analiz miało porównanie ceny za DDD bilastyny z ceną za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie rupatadyny. Różnica kosztów interwencja vs komparator wyniosła █████ PLN, co powodowało zmianę wnioskowania o █████ z perspektywy NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej różnica kosztów wyniosła █████ PLN, powodując zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej o █████ Wartość użyteczności dla dobrze kontrolowanej choroby podana w publikacji Vieira 2024 C wynosi 0,99, a nie jak wskazał Wnioskodawca 0,98, nie wpływa to jednak na wnioskowanie z analizy podstawowej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych wartości dla składowych kosztowych/cen.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji w populacji ocenianej. W wyniku przeglądu nie odnaleziono analizy ekonomicznej, która posłużyłaby do przeprowadzenia walidacji konwergencji.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania walidacji zewnętrznej, ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych AOTMiT porównano koszt każdego z preparatu znajdującego się w grupie limitowej 207.1.

Z perspektywy NFZ obliczono koszty za DDD poszczególnych produktów leczniczych w porównaniu do kosztów za DDD preparatu Bellix (█████) PLN z uwzględnieniem udziału na listach D1/D2. Cena za DDD █████ (19 z49) produktów leczniczych znajdujących się w grupie limitowej 207.1 jest niższa od ceny za DDD Bellix z perspektywy NFZ (tabela poniżej).

Tabela 50. Lista produktów leczniczych tańszych za DDD w porównaniu do kosztów za DDD Bellix z uwzględnieniem udziału na listach D1/D2 z perspektywy NFZ.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Koszt NFZ za DDD [PLN]	Różnica kosztów za DDD preparatu vs. Bellix [PLN]
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	0,391	█████
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,390	█████
	Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	0,397	█████
	Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,353	█████
	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	0,344	█████
	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	0,327	█████
	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,310	█████
	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	0,388	█████
	Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	0,361	█████

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Koszt NFZ za DDD [PLN]	Różnica kosztów za DDD preparatu vs. Bellix [PLN]
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	0,369	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	0,372	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	0,384	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,353	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,355	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,356	
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,384	
	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	0,386	
	Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	0,390	
Rupatadinum	Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	0,301	

Z perspektywy wspólnej obliczono koszty za DDD poszczególnych produktów leczniczych w porównaniu do kosztów za DDD preparatu Bellix (). procent (21 z 49) preparatów znajdujących się w grupie limitowej 207.1 jest tańsza z perspektywy wspólnej w porównaniu do technologii wnioskowanej. Lista tych preparatów znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 51. Lista produktów leczniczych tańszych za DDD w porównaniu do kosztów za DDD Bellix z perspektywy wspólnej.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Koszt za DDD z perspektywy wspólnej [PLN]	Różnica kosztów za DDD preparatu vs. Bellix [PLN]
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	0,451	
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,463	
	Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	0,475	
	Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,413	
	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	0,404	
	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	0,383	
	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,364	
	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	0,458	
	Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	0,424	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	0,433	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	0,436	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	0,450	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,414	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,416	
	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,417	
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	0,451	
	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	0,455	
	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	0,472	
	Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	0,462	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Koszt za DDD z perspektywy wspólnej [PLN]	Różnica kosztów za DDD preparatu vs. Bellix [PLN]
	Zyx, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	0,470	
Rupatadinum	Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	0,353	

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca założył brak różnic w skuteczności leczenia bilastyną i innymi lekami przeciwhistaminowymi, co pozwoliło na zastosowanie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Przeprowadzono również analizę ilorazu kosztu i efektu, zakładając porównywalną skuteczność obu technologii.

Jako komparator przyjęto doustne leki przeciwhistaminowe refundowane w ramach grupy limitowej 207.1, takie jak cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna.

Koszt technologii opcjonalnych przedstawiono jako średni, ważony udziałem poszczególnych preparatów w grupie 207.1 i na listach D1/D2. W analizie podstawowej przedstawiono porównanie względem uśrednionego komparatora uwzględniającego wszystkie w/w leki z grupy 207.1. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych osobno. Wnioskodawca przetestował w ramach analizy wrażliwości koszty stosowania produktu Bellix w stosunku do poszczególnych komparatorów oddzielnie. Wyniki w ramach wykonanych analiz wrażliwości porównujących wnioskowaną technologię w porównaniu do poszczególnych technologii opcjonalnych zdaniem analityków Agencji powinny zostać ujęte w analizie podstawowej.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjent).

Horyzont czasowy analizy wyniósł 30 dni, a model oparty został na danych kosztowych, uwzględniając jedynie koszt substancji czynnych.

Wnioskodawca przetestował jedynie w ramach analizy wrażliwości koszty stosowania produktu Bellix oddzielnie w stosunku do poszczególnych komparatorów. W opinii Analityków wariant podstawowy analizy powinien zawierać szacowania w stosunku do poszczególnych komparatorów osobno, a nie stanowić jedynie wariant scenariuszowy analizy wrażliwości.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość użyteczności dla pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (0,980; Vieira 2024 C), natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant wykorzystujący wartość użyteczności dla pacjentów z pokrzywką (0,862; Hawe 2016).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty terapii preparatem Bellix są niższe od uśrednionych kosztów terapii innymi lekami przeciwhistaminowymi z grupy 207.1 (z uwzględnieniem udziału na listach D1/D2) o 0,69 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz o 0,97 PLN z perspektywy wspólnej. Należy jednak podkreślić, iż z analizy wrażliwości, gdzie porównano osobno technologię wnioskowaną oraz poszczególne technologie opcjonalne wynika, iż koszt inkrementalny terapii produktem leczniczym Bellix w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki jest

Należy zwrócić uwagę, że oszacowania w analizie podstawowej wnioskodawcy przeprowadzono przy założeniu, że produkt leczniczy Bellix spełnia warunki umieszczenia w wykazie D1 (Leki przysługujące świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia; Obwieszczenie MS) oraz D2 (Leki przysługujące świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia; Obwieszczenie MS) i po wejściu do refundacji będzie on wydawany pacjentom podobnie jak refundowane komparatory z grupy limitowej 207.1. W analizie wrażliwości przedstawiono scenariusz zakładający nieuwzględnienie preparatu Bellix na listach D1/D2 Obwieszczenia MZ – tj. refundację na poziomie 30% zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. W wariantcie analizy, który

W analizie podstawowej z perspektywy NFZ, koszt 30-dniowej terapii preparatem Bellix wyniósł , co dla efektu zdrowotnego przekłada się na wartość CUR w wysokości , natomiast koszty terapii komparatorami wynoszą , co odpowiada wartości CUR w wysokości .

Z perspektywy wspólnej, koszt 30-dniowej terapii preparatem Bellix wynosi , co przekłada się na koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (CUR) na poziomie . Dla terapii komparatorami koszt 30-dniowego leczenia wynosi , przy czym odpowiadający mu CUR wynosi .

Cena progowa preparatu Bellix została oszacowana przez Wnioskodawcę w analizie podstawowej na 9,83 PLN w wariantcie z perspektywy wspólnej, co jest ceną o [REDAKTOWANO] od wnioskowanej. Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających przewagę Bellix nad lekami już refundowanymi, analiza spełnia wymogi art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W analizie wrażliwości wnioskodawca oszacował ceny progowe osobno dla każdego z komparatorów. Z perspektywy NFZ cena zbytu netto, przy której koszt terapii preparatem Bellix zrównuje się z kosztami leczenia rupatydyną jest [REDAKTOWANO]. Natomiast dla perspektywy wspólnej, ceny zbytu netto, przy której koszty terapii preparatem Bellix zrównują się z kosztami leczenia preparatami: cetyryzyny, desloratadyny, lewocetyryzyny, loratadyny jest [REDAKTOWANO].

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę, w której przetestowane zostały scenariusze: kosztowe, dotyczące wartości użyteczności i horyzontu czasowego.

Dodatkowo z perspektywy NFZ [REDAKTOWANO] w porównaniu do wyników uzyskanych analizie podstawowej w następujących scenariuszach: cena za 1 DDD komparatora równa najniższej CZN za 1 DDD: zmiana o [REDAKTOWANO], cena za DDD komparatora równa limitowi: zmiana o [REDAKTOWANO], cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie za DDD preparatów poniżej limitu: zmiana o [REDAKTOWANO], cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie rupatadyny: zmiana o [REDAKTOWANO].

Z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANO] opcjonalnymi w następujących scenariuszach: cena za DDD komparatora równa najniższej CZN za DDD: zmiana o [REDAKTOWANO], cena za DDD komparatora równa limitowi: zmiana o [REDAKTOWANO], cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie za DDD preparatów poniżej limitu: zmiana o [REDAKTOWANO], cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie rupatadyny: zmiana o [REDAKTOWANO].

Biorąc po uwagę cenę poszczególnych preparatów znajdujących się w grupie limitowej 207.1 preparat Bellix jest [REDAKTOWANO] wszystkich preparatów z w/w grupy limitowej z perspektywy NFZ i [REDAKTOWANO] z perspektywy wspólnej, co wykazano w ramach obliczeń własnych Agencji.

Głównym ograniczeniem AE jest brak zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych osobno w analizie podstawowej. Pozostałe ograniczenia analiz to: brak wyników badań w zakresie ocenianych punktów kontrolnych dla loratadyny, krótki horyzont czasowy analiz, założenie, że pacjenci przyjmujący leki przeciwhistaminowe uzyskują dobrą kontrolę choroby, niepewność dotycząca wpisania bilastyny na listę D1/D2 oraz niepewność dotycząca odsetka pacjentów 65+ oraz poniżej 18 r.ż.

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 modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Bellix (bilastyna) stosowanego u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Dodatkowo przedstawiono analizę dopłat pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (10.2025-09.2027).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie preparatem Belix i stosowane są aktualnie refundowane leki przeciwhistaminowe z grupy 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne);
- scenariusz nowy, w którym założono refundację produktu leczniczego Bellix w ramach refundacji aptecznej, a wnioskowana technologia będzie przejmowała obecny rynek leków z grupy 207.1 proporcjonalnie do ich udziału w grupie limitowej.

Warianty analizy

W analizie uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Wnioskodawca założył, że pozostałe kategorie kosztów (tj. koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych), nie różnicują ocenianych technologii. W analizie przedstawiono 3 warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny, które różnią się liczebnością populacji docelowej dla wnioskowanego leku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

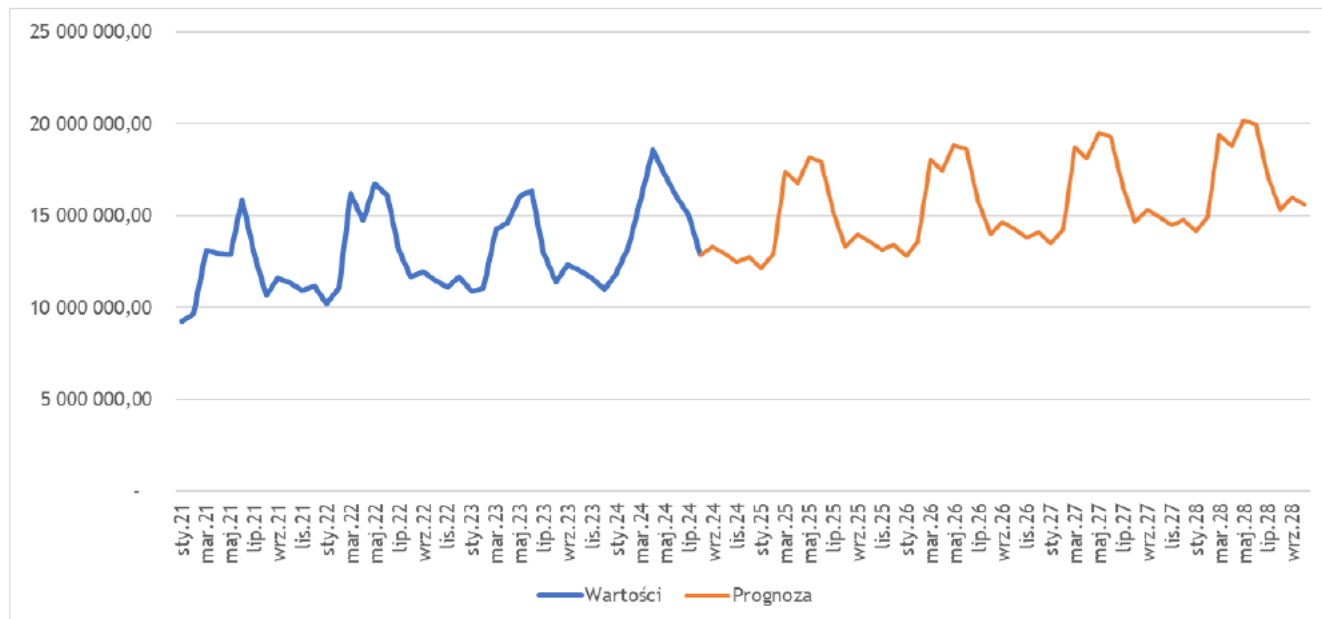
Populacja

Wnioskowaną populację stanowią dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym) lub pokrzywką. Szacowaną roczną liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oparto na danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ), badania „Epidemiologia pokrzywki w Polsce (EPP)” oraz danych demograficznych GUS. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczebność pacjentów		Źródło
	1. rok	2. rok	
Pokrzywka	700 tys.	700 tys.	MPZ
Alergiczny nieżyt nosa	11,6 mln	11,6 mln	Oszacowanie własne oparte na danych z badania „Epidemiologia pokrzywki w Polsce (EPP)” oraz danych demograficznych GUS
Razem	12,3 mln	12,3 mln	

Do oszacowania populacji docelowej uwzględnionej w analizie wpływu na budżet wykorzystano prognozy danych NFZ dotyczące sprzedaży preparatów antyhistaminowych refundowanych w ramach grupy limitowej 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne). Dane te wskazują na stały trend wzrostowy (o charakterze cyklicznym), który przedstawiono na poniższym wykresie.



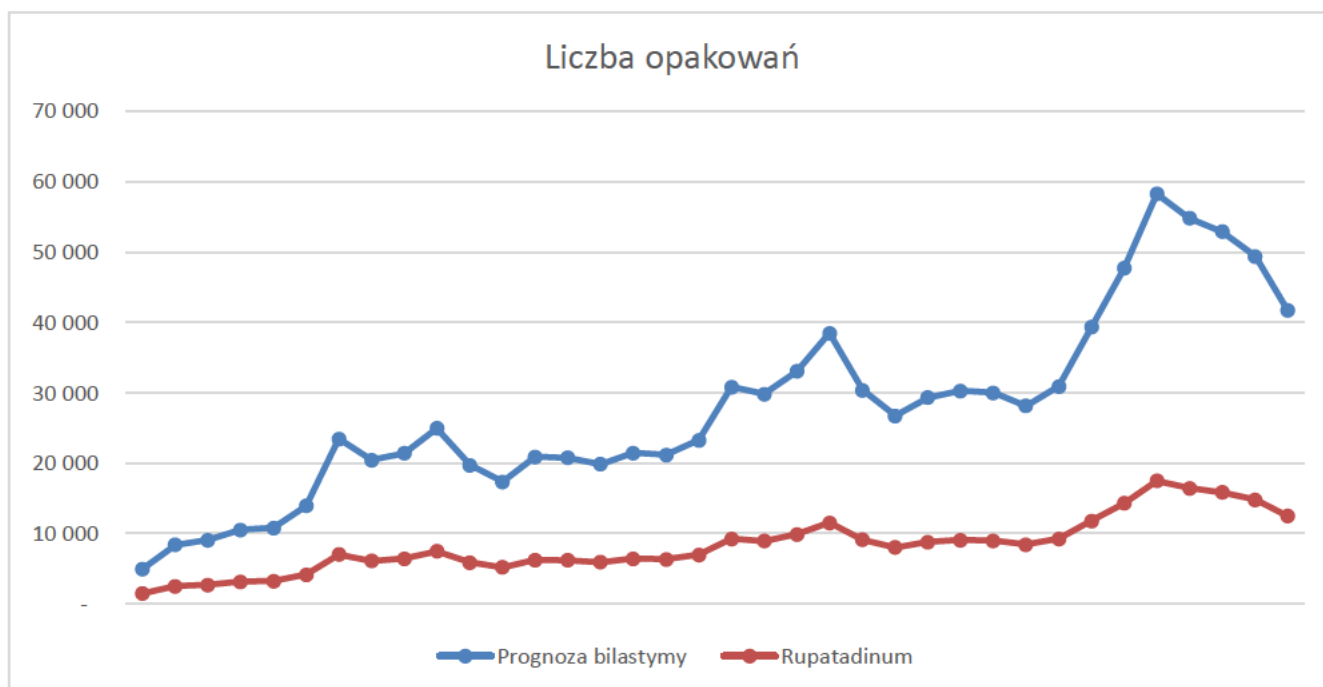
Rysunek 5. Sprzedaż leków (wg sprzedaży DDD – oś Y) w grupie 207.1 – dane NFZ i prognoza

Wnioskodawca przyjął, że w scenariuszu istniejącym w przyjętym horyzoncie analizy udziały rynkowe poszczególnych leków będą analogiczne do udziałów z ostatnich 12 miesięcy dostępnych danych sprzedażowych (za okres wrzesień 2023 – sierpień 2024). Wartości tych udziałów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Udziały poszczególnych leków antyhistaminowych w scenariuszu istniejącym

Substancja	Udział w rynku w ciągu ostatniego roku
Cetirizinum	19%
Desloratadinum	37%
Levocetirizine	24%
Loratadinum	11%
Rupatadinum	9%

W związku z faktem, że ewentualne objęcie refundacją bilastyny, będzie podobne do sytuacji z września 2021 roku, kiedy rozpoczęto finansowanie produktu leczniczego Rupaller (rupatadyna) w ramach grupy limitowej 207.1 (była to również nowa substancja o jednej prezentacji), w scenariuszu nowym niniejszej analizy wnioskodawca przyjął założenie, że bilastyna będzie zdobywać udziały rynkowe analogicznie do rupertadyny. Udziały te będą przejmowane proporcjonalnie od wszystkich pozostałych leków refundowanych obecnie w ramach grupy limitowej 207.1 (w analizie nie modelowano zmiany udziału pozostałych leków refundowanych w tej grupie limitowej). Na poniższym wykresie przedstawiono prognozę przyszłych udziałów bilastyny na podstawie udziałów zdobywanych przez rupertadynę po objęciu refundacją we wrześniu 2021 roku (wg analizy sprzedaży DDD obu leków).



Rysunek 6. Rynek rupatadyny (liczba opak. a 100 tabl.) i prognoza sprzedaży bilastyny (liczba opak. a 30 tabl.) w kolejnych miesiącach analizy (oś X)

Tym samym prognozowana liczba opakowań wnioskowanego leku, która zostanie zrefundowana wyniesie 200 983 i 325 185 odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto, że wartości te mogą się wahać o +/- 10%. Alternatywnie testowano scenariusz, w którym przyjęto dolną i górną granicę wzrostu historycznego rupatadyny. Ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie średniego rocznego zużycia leków przez pacjentów (co wynika ze zróżnicowanego wskazania, które dotyczy zarówno przewlekłych jak i sezonowych objawów), wnioskodawca przyjął, że liczba zrefundowanych opakowań odpowiada liczebności populacji docelowej.

Tabela 54. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań leku Bellix w kolejnych latach analizy

Wariant analizy	Liczba zrefundowanych opakowań [szt.]	
	1 rok	2 rok
Najbardziej prawdopodobny	200 983	325 185
Minimalny	180 885	292 666
Maksymalny	221 081	357 703

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów (tj. koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych) uznano za nieróżniące. Kategorie kosztowe zostały szczegółowo przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w analizie AE Wnioskodawcy.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Bellix (bilastyna) zakładają finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne). Przedstawiono również scenariusz zakładający wpisanie wnioskowanego leku (podobnie jak ma to miejsce w przypadku leków z grupy limitowej 207.1) na listę leków bezpłatnych dla populacji 65+ (D2) oraz populacji pediatrycznej (D1).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	12,3 mln	12,3 mln
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Brak danych*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	200 983 (180 885; 221 081)	325 185 (292 666; 357 703)

* Wg wnioskodawcy: „ze względu na obecność wielu zamienników oraz brak publicznie dostępnych danych sprzedażowych, trudno określić dokładną liczbę pacjentów obecnie stosujących lek Bellix”

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	0,00	0,00
Koszty komparatorów	77 355 727	80 747 327
Koszty całkowite	77 355 727	80 747 327
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty komparatorów		
Koszty całkowite		
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty komparatorów		
Koszty całkowite	-139 276	-225 344

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Bellix spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 139 tys. zł w 1. roku refundacji i o ok. 225 tys. zł w 2. roku refundacji.

Przeprowadzona analiza dopłat pacjentów wykazała, że rozpoczęcie refundacji bilastyny spowoduje średnią [redacted] w każdym miesiącu refundacji, co przekłada się na roczne [redacted]

Tabela 57. Analiza dopłat pacjentów

Scenariusz	Dopłata pacjenta	
	[zł/miesiąc]	[zł/rok]
Scenariusz obecny		
Scenariusz nowy		
Różnica		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58. 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	Ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie średniego rocznego zużycia leków przez pacjentów (co wynika ze zróżnicowanego wskazania, które dotyczy zarówno przewlekłych jak i sezonowych objawów), wnioskodawca przyjął, że liczba zrefundowanych opakowań odpowiada liczebności populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, który jednak w opinii analityków Agencji jest zbyt krótki, aby osiągnąć stabilizację rynku produktów antyhistaminowych (szerzej ograniczenie opisano w rozdz. 6.3.1).
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie założono, że wnioskowana technologia będzie przejmowała udziały rynkowe od leków z grupy limitowej 207.1 (proporcjonalnie do ich udziału w tej grupie), analogicznie do przejmowanych udziałów rupatadyny, która została objęta refundacją we wrześniu 2021 roku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wg danych NFZ liczba pacjentów > 12. roku życia z rozpoznaniem J30.3 w 2024 roku wyniosła blisko 100 tys. osób.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Należy zwrócić uwagę, że oszacowania w analizie podstawowej wnioskodawcy przeprowadzono przy założeniu, że produkt leczniczy Bellix spełnia warunki umieszczenia w wykazie D1 i D2 (Leki przysługujące świadczeniobiorcom poniżej 18. r. ż. i powyżej 65 r. ż.) i po wejściu do refundacji będzie on wydawany pacjentom bezpłatnie, podobnie jak inne leki refundowane w ramach grupy limitowej 207.1. Jest to wysoce prawdopodobne, niemniej jednak wniosek dotyczy odpłatności 30% - taki wariant został przedstawiony w analizie wrażliwości, natomiast powinien to być wariant podstawowy analizy.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego), a także testował przyjęcie alternatywnych wartości innych kluczowych parametrów analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

1. *Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej, w której zostanie zastosowana wnioskowana technologia. W analizie wykorzystano prognozy dotyczące refundacji preparatów w grupie 207.1 (prognoza sprzedaży na podstawie danych NFZ) oraz dane o procentowej zmienności w sprzedaży rupatadyny w grupie 207.1. Mimo, że dane te wydają się w sposób wystarczająco precyzyjny określać liczebność populacji docelowej, to mogą być one obarczone błędem. Niepewność tę testowano w wariancie minimalnym i maksymalnym analizy.*

Komentarz analityków:

Należy zwrócić uwagę, że część komparatorów (cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna) jest refundowana także w innych, niż oceniane, wskazaniach, tj. alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 2 roku życia. Może to powodować dodatkową niepewność oszacowań, które bazują na danych sprzedażowych tych preparatów.

2. *Niepewność dotyczącą wpisania leku na listę D1 i D2. W analizie założono, że preparat Bellix® zostanie wpisany na listę D1 i D2. Wynika to z faktu, że wszystkie refundowane preparaty przeciwhistaminowe znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. i w populacji pediatrycznej. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant, w którym Bellix® nie zostaje wpisany na listę D1 i D2 oraz warianty, w których Bellix® nie zostaje wpisany na listę D1 lub D2.*
3. *Niepewność dotyczącą odsetka pacjentów 65+ i pacjentów pediatrycznych. Odsetek tych pacjentów został wyliczony na podstawie danych pochodzących ze sprawozdania NFZ (patrz rozdział 2.5.2). Mimo, że dane te w sposób precyzyjny określają odsetek pacjentów 65+ lub pediatrycznych to mogą być obarczone błędem.*

Ograniczenia wskazane przez analityków:

1. W opinii analityków Agencji przyjęty w analizie BIA dwuletni horyzont czasowy nie jest wystarczający by osiągnąć stabilizację rynku produktów antyhistaminowych dostępnych w ramach grupy limitowej 207.1. Prognozę przyszłej sprzedaży oparto na historycznych danych sprzedażowych dla rupatadyny za pierwsze 2 lata po objęciu refundacją we wrześniu 2021 roku, w ciągu których lek ten osiągnął ok. 6,9% udziału w rynku. Natomiast w ciągu kolejnego, trzeciego roku refundacji udział rupatadyny wzrósł do ponad 9%. Jest zatem prawdopodobne, że również sprzedaż bilastyny będzie wzrastała w trzecim roku refundacji, którego nie obejmuje przyjęty w analizie horyzont czasowy. Należy jednak zauważyć, że w ramach analizy ekonomicznej [redacted]
2. W analizie wnioskodawcy założono, że liczba zrefundowanych opakowań odpowiada liczebności populacji docelowej, a przyjęcie tego założenia uzasadniono brakiem danych umożliwiających oszacowanie średniego rocznego zużycia leków przez pacjentów, które wynika ze zróżnicowanego wskazania (dotyczącego zarówno przewlekłych jak i sezonowych objawów). Założenie to, wg analityków Agencji, jest zbyt dużym uproszczeniem, ale nie ma wpływu na wyniki analizy, ponieważ obliczono je na podstawie zużycia opakowań poszczególnych leków.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił wyniki scenariuszy uwzględniających minimalne i maksymalne założenia sprzedażowe oraz scenariuszy, w których produkt leczniczy Bellix nie zostanie uwzględniony na listach leków bezpłatnych (D1 i D2).

Tabela 59. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

Wariant	Wyniki inkrementalne [zł]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Podstawowy	-139 276	-225 344
Minimalny (sprzedaż -10% względem sc. pdst.)	-125 348	-202 810
Maksymalny (sprzedaż +10% względem sc. pdst.)	-153 203	-247 879
Minimalny (wg min sprzedaży rypatadyny)	-94 617	-155 202
Maksymalny (wg max sprzedaży rypatadyny)	-183 935	-295 487
Wnioskowany lek nie zostaje wpisany na listy D1 i D2 (lek za odpłatnością 30% w całej populacji)	-635 269	-1 027 846
Wnioskowany lek nie zostaje wpisany na listy D1 (lek bezpłatny w populacji 65+, reszta odpłatność 30%)	-443 682	-717 865
Wnioskowany lek nie zostaje wpisany na listy D2 (lek bezpłatny w populacji 12-18 lat, reszta odpłatność 30%)	-330 862	-535 326

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ wskazują, że w żadnym z wariantów nie wystąpiła zmiana wnioskowania z analizy (rozpoczęcie refundacji produktu Bellix przyniesie oszczędności dla budżetu płatnika publicznego). Największy wpływ na wyniki miałyby nieuwzględnienie bilastyny na liście produktów leków bezpłatnych dla pacjentów poniżej 18 r.ż. (D1) oraz powyżej 65 r.ż. (D2), co skutkowałoby największymi oszczędnościami dla NFZ w wysokości ok. 0,6 mln zł w I roku i ok. 1 mln zł w II roku refundacji. Najmniejsze oszczędności (ok. 94 tys. zł w I roku i ok. 155 tys. zł w II roku refundacji) wystąpiły w scenariuszu, zakładającym prognozowaną przyszłą sprzedaż Bellix na poziomie dolnej granicy historycznej sprzedaży rypatadyny.

Wyniki analizy wrażliwości dopłat pacjentów wskazują, że w przypadku nieuwzględnienia bilastyny na liście D1 i D2

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Bellix (bilastyna) stosowanego u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Wg oszacowań wnioskodawcy wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Bellix spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 139 tys. zł w 1. roku refundacji i o ok. 225 tys. zł w 2. roku refundacji. Przeprowadzona analiza dopłat pacjentów wykazała, że rozpoczęcie refundacji bilastyny spowoduje

Należy zwrócić uwagę, że oszacowania w analizie podstawowej wnioskodawcy przeprowadzono przy założeniu, że produkt leczniczy Bellix spełnia warunki umieszczenia w wykazach D1 i D2 (leki przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. r. ż. oraz powyżej 65. r. ż.), podobnie jak ma to miejsce w przypadku innych leków z grupy limitowej 207.1. W analizie wrażliwości przedstawiono scenariusz zakładający nieuwzględnienie wnioskowanego leku na liście D1 i D2, tj. refundację na poziomie 30% zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Przyjęcie tego wariantu skutkowałoby większymi oszczędnościami dla NFZ niż w scenariuszu podstawowym (ok. 0,6 mln zł w I roku i ok. 1 mln zł w II roku refundacji),

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że w żadnym z wariantów nie wystąpiła zmiana wnioskowania z analizy (rozpoczęcie refundacji produktu Bellix przyniesie oszczędności dla budżetu płatnika publicznego). Największy wpływ na wyniki miałyby nieuwzględnienie bilastyny na liście D1 i D2, natomiast najmniejsze

oszczędności (ok. 94 tys. zł w I roku i ok. 155 tys. zł w II roku refundacji) prognozowane są w scenariuszu, zakładającym przyszłą sprzedaż leku Bellix na poziomie dolnej granicy historycznej sprzedaży rupatadyny.

Analiza wnioskodawcy wiąże się z ograniczeniami, w tym niepewnością dotyczącą liczebności populacji docelowej (która jest nieco wyższa niż zakładana przez ekspertów klinicznych) oraz udziałów w rynku technologii wnioskowanej, które prognozowano na podstawie danych sprzedażowych leków dotychczas refundowanych w ramach grupy limitowej 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne). Należy również zwrócić uwagę, że część leków z tej grupy jest refundowana także w innych wskazaniach off-label, co dodatkowo zwiększa niepewność oszacowań.

Niepewność dotyczy również sposobu przejmowania udziałów przez bilastynę. W analizie założono, że wnioskowany lek będzie przejmował udziały od leków refundowanych w grupie 207.1 proporcjonalnie do ich obecnych udziałów w grupie limitowej. Jeżeli jednak udziały te będą przejmowane w większym stopniu od najtańszych lub najdroższych leków z tej grupy, oszczędności wykazane w wynikach BIA mogą być niższe/wyższe.

Wg analityków Agencji również przyjęty w analizie BIA dwuletni horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku produktów antyhistaminowych dostępnych w ramach grupy limitowej 207.1. Dane dotyczące sprzedaży rupatadyny (na podstawie których prognozowano przyszłą sprzedaż bilastyny) wskazują, że lek ten zwiększał swoją sprzedaż również w trzecim roku refundacji, którego nie obejmuje horyzont przyjęty w niniejszej analizie. Należy jednak zauważyć, że w ramach analizy ekonomicznej [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bellix (Bilastinum) we wskazaniu leczenie objawowe alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki 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 dnia 08.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Bellix, bilastinum, bilastine. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych: dwie rekomendacje pozytywne HAS z 2011 i 2016 oraz trzy rekomendacje negatywne, dwie wynikające z braku złożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku w sprawie refundacji i jedną decyzję o braku konieczności oceny farmakoekonomicznej.

W rekomendacjach pozytywnych zwrócono uwagę, iż zarówno alergiczny nieżyt nosa i spojówek, jak i pokrzywka choć nie są poważnymi chorobami, mogą znacząco wpływać na jakość życia pacjentów, co uznano za istotne w kontekście leczenia objawowego. Preparat Bellix jest przeznaczony do leczenia objawowego, co oznacza, że jego rola polega na łagodzeniu objawów, a nie na leczeniu przyczyny choroby. Komisja HAS zauważyła, że stosunek skuteczności leku do jego działań niepożądanych jest średni. To sugeruje, że preparat jest skuteczny, ale mogą wystąpić efekty uboczne, które należy wziąć pod uwagę. Produkt został uznany za lek pierwszego rzutu, co oznacza, że jest stosowany jako pierwsza opcja terapeutyczna w leczeniu objawów. Biorąc pod uwagę średni stosunek skuteczności do działań niepożądanych oraz dostępność alternatywnych leków, Komisja uznała, że znaczenie tego leku w kontekście zdrowia publicznego jest ograniczone. Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że ostra pokrzywka nie jest poważnym schorzeniem, a postaci przewlekłe występują rzadziej, oraz że skuteczność leku jest umiarkowana, jego znaczenie w kontekście zdrowia publicznego jest ograniczone.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 60. Rekomendacje refundacyjne dla Bellix (Bilastinum)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2011/2016 (Francja)	Leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.	Rekomendacja pozytywna (2011 rok) <u>Uzasadnienie:</u> W 2011 HAS wydał pozytywną opinię dotyczącą wpisania na listę leków refundowanych dla ubezpieczonych społecznie oraz na listę leków zatwierdzonych do stosowania przez instytucje publiczne i różne służby publiczne w wskazaniach i dawkowaniu określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Komisja zaznaczyła, że biorąc pod uwagę średni stosunek skuteczności do działań niepożądanych, znaczenie w produkcie leczniczego w kontekście zdrowia publicznego jest ograniczone. Komisja oceniła, że bilastyna (BILASKA, tabl. 20 mg) oferuje umiarkowaną skuteczność w leczeniu objawowym sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek oraz pokrzywki. Biorąc pod uwagę brak powagi ostrej pokrzywki, niską częstość występowania postaci przewlekłych oraz średni stosunek skuteczności do działań niepożądanych, jego znaczenie w kontekście zdrowia publicznego jest ograniczone. W 2016 roku Komisja wyraziła pozytywną opinię dotyczącą utrzymania wpisu na listę leków refundowanych dla ubezpieczonych w ramach wskazań zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2011 (Szkocja)	Leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.	Podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie do obrotu nie złożył wniosku do SMC dotyczącego tego produktu w tym wskazaniu. W związku z tym SMC nie może zalecić jego stosowania w ramach NHSScotland.
AWMSG 2011 (Walia)	Leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.	W związku z niezłożeniem przez podmiot odpowiedzialny wniosku, bilastyna (Ilaxten) nie może być rekomendowana do stosowania w ramach NHS Walii w leczeniu objawowym alergicznego nieżytu nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.
NCPE 2011 (Irlandia)	Leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.	Pełna ocena farmakoekonomiczna produktu leczniczego Drynol (Bilastine) nie jest zalecana.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Tak. We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	Ok. 50% -60% opłacane przez ubezpieczenie zdrowotne. Nie obowiązują żadne specjalne warunki zwrotu kosztów. Jeśli przepisano produkt, zostanie on zwrócony	Nie dotyczy
Bulgaria	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	Tak BILASTINE ARROW jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.	Poziom refundacji (przez ubezpieczenie zdrowotne) na poziomie 65%	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 Bellix (stan na 26.12.2024 r.) jest finansowany w dwóch krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi od 50 do 65%. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.02.2025 r., znak PLR.4500.4449.2024.3.RBO (data wpływu do AOTMiT 12.02.2025 r.), 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Bellix, bilastinum, tabletki, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991496630

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.03.2025 r., znak OT.423.0.5.2025.7.KG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.04.2025 r.

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalenie błony śluzowej nosa, charakteryzujące się m.in. kichaniem, świądem, niedrożnością nosa i wyciekami wodnistej wydzieliny. Choroba klasyfikowana jest w ICD-10 jako J30.3 i występuje w różnych postaciach – w zależności od czasu trwania (okresowy lub przewlekły), nasilenia objawów (łagodny, umiarkowany lub ciężki), rodzaju alergenu (sezonowy lub całoroczny) oraz mechanizmu immunologicznego (uogólniony lub miejscowy ANN). Rozpoznanie opiera się głównie na wywiadzie, badaniu klinicznym i testach alergicznych. ANN może współistnieć z innymi chorobami atopowymi i stanowi część tzw. marszu alergicznego.

Pokrzywka to choroba charakteryzująca się obecnością bąbli pokrzywkowych, często ze współistniejącym obrzękiem naczyń i naczyń. Dzieli się ją na postać ostrą (trwającą <6 tygodni) i przewlekłą (≥6 tygodni), a także na pokrzywkę samoistną i indukowaną. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie obrazu klinicznego, przy czym w ostrych przypadkach dalsza diagnostyka nie jest zazwyczaj konieczna.

Epidemiologicznie, ANN występuje częściej u dzieci, szczególnie w wieku przedszkolnym i szkolnym, a jego częstość wzrasta z wiekiem. W Polsce około 11–17% dzieci doświadcza ANN, częściej w miastach. Pokrzywka ostra dotyczy 10–25% populacji ogólnej, a przewlekła – 0,5–5%. U dzieci dominuje postać ostra (4,5–15%), często związana z infekcjami wirusowymi.

Objawy kliniczne i przebieg obu schorzeń są dobrze scharakteryzowane – ANN przebiega z reakcją alergiczną IgE-zależną, obejmującą wczesną i późną fazę zapalną, prowadzącą do przewlekłego stanu zapalnego i nadreaktywności błony śluzowej nosa. Pokrzywka manifestuje się szybko powstającymi i zanikającymi bąblami, często ze świądem i rumieniem, które mogą nawracać przez wiele miesięcy lub lat.

Rokowanie w ANN jest dobre – objawy mogą ustępować z wiekiem lub pod wpływem leczenia. W pokrzywce ostrej rokowanie jest bardzo dobre, natomiast w przewlekłej – mimo tendencji do remisji – objawy mogą utrzymywać się przez kilka lat.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator w populacji docelowej dla produktu leczniczego Bellix wskazał inne leki antyhistaminowe II generacji refundowane w Polsce w grupie limitowej 207.1 stosowane w identycznych wskazaniach jak wnioskowana technologia: cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna. Bilastyna jest lekiem antyhistaminowy II generacji. Wnioskowana technologia jest stałą postacią (tabl.) stąd komparatorami powinny być tylko postacie stałe.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniach RCT u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek w przypadku większości porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla punktów końcowych dotyczących zmiany wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) oraz zmiany wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS):

- bilastyna vs cetyryzyna: zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) – brak istotnych statystycznie różnic, zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS): brak istotnych statystycznie różnic dla AUC NSS - refleksyjna ocena pacjenta w dniu 14. oraz AUC NSS - natychmiastowa ocena pacjenta w dniu 14; istotna statystycznie różnica na niekorzyść bilastyny w zakresie punktu końcowego zmiana w zakresie NSS od wartości wyjściowej do 14. dnia;

- bilastyna vs desloratadyna: zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) – brak istotnych statystycznie różnic, zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) – brak istotnych statystycznie różnic;
- bilastyna vs lewocetyryzyna: zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) – brak istotnych statystycznie różnic;
- bilastyna vs rupatadyna - zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS) – brak istotnych statystycznie różnic.

Dla porównania bilastyna vs loratadyna brak jest wyników dotyczących TSS/MTSS i TNSS/NSS.

W badaniach RCT obejmujących pacjentów z pokrzywką otrzymano następujące wyniki dla poniższych porównań:

- bilastyna vs cetyryzyna: istotna statystycznie różnica na korzyść bilastyny dla punktów końcowych zmiana w zakresie MTSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia oraz zmiana w zakresie skali liczby bąbli od wartości wyjściowej do 6. tygodnia; brak istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia;
- bilastyna vs lewocetyryzyna: istotna statystycznie różnica na niekorzyść bilastyny dla punktu końcowego zmiana w zakresie refleksyjnego TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia; brak istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych zmiana w zakresie TSS ocenianego przez badacza (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia oraz zmiana w zakresie TSS ocenianego przez pacjenta (natychmiastowy) od wartości wyjściowej do 4. tygodnia.

W związku z brakiem badań RCT bezpośrednio porównujących bilastynę z desloratadyną, loratadyną i rupatadyną w populacji pacjentów z pokrzywką przeprowadzono porównanie pośrednie. Wyniki porównania wykazały dla niżej wymienionych porównań:

- bilastyna vs desloratadyna: brak istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych zmiana w zakresie liczby bąbli od wartości wyjściowej do 4. tygodnia oraz zmiana w zakresie nasilenia świądu od wartości wyjściowej do 4. tygodnia;
- bilastyna vs loratadyna: brak istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego zmiana w zakresie TSS od wartości wyjściowej do 4. tygodnia;
- bilastyna vs rupatadyna: brak istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego zmiana w zakresie skali intensywności rumienia (SIE) od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z niektórymi komparatorami w zakresie części punktów końcowych, w związku z czym analizę częściowo oparto na wynikach porównania pośredniego. W leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek dla porównania bilastyna vs loratadyna zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące jakości życia. Nie zidentyfikowano badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa dla wyżej wymienionego porównania. W leczeniu pokrzywki przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera dla bilastyny vs loratadyna, bilastyny vs rupatadyna oraz bilastyny vs desloratadyna. Ponadto uwzględnione w analizie badania w większości charakteryzują się stosunkowo krótkim okresem obserwacji wynoszącym 2–6 tygodni. Wyjątek stanowi badanie Rajendran 2024, które uwzględniało dłuższy, 24-tygodniowy okres obserwacji.

Ponadto nie odnaleziono badań z zakresu efektywności praktycznej dla bilastyny we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa bilastyny, z tym że w większości są to dane krótkoterminowe.

W RCT Kuna 2009 u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek dla porównania bilastyna vs cetyryzyna zaobserwowano statystycznie istotnie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane do 14. dnia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, senność, zmęczenie, zdarzenia niepożądane związane z lekiem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych: duszności, przerwanie leczenia ze względu na AE, poważne AE.

W RCT Bachert 2009 u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek dla porównania bilastyna vs desloratadyna nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych do 14. dnia.

W RCT Sastre 2009 w grupie przyjmującej bilastynę w porównaniu do grupy przyjmującej desloratadynę zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których w 4. tygodniu leczenia wystąpił ból głowy: 10,7% vs 5,7%, OR=2,26 (1,07; 4,75), p=0,0282, NNT=17,61 (9,30; 165,24). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych zdarzeń niepożądanych w 4. tygodniu leczenia.

W RCT obejmujących pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek dotyczących porównań bilastyna vs lewocetyryzyna, bilastyna vs loratadyna, bilastyna vs rupatadyna nie oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W RCT Sinha 2023 B u pacjentów z pokrzywką dla porównania bilastyna vs cetyryzyna zaobserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane 6. tygodniu leczenia: jakiekolwiek zdarzenia niepożądane, sedacja.

W RCT Zuberbier 2010B u pacjentów z pokrzywką dla porównania bilastyna vs cetyryzyna zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których w 4. tygodniu leczenia wystąpiło zmęczenie związane z leczeniem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości pozostałych zdarzeń niepożądanych.

W RCT Rajendran 2024 u pacjentów z pokrzywką dla porównania bilastyna vs lewocetyryzyna nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 24. tygodniu leczenia.

W RCT obejmujących pacjentów z pokrzywką dotyczących porównań bilastyna vs desloratadyna, bilastyna vs loratadyna, bilastyna vs rupatadyna nie oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej założył brak różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną a komparatorem i w związku z tym założeń wykonał analizę minimalizacji kosztów (CMA, *ang. cost minimization analysis*). Dodatkowo przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu (CUR, *ang. cost-utility ratio*), w której przyjęto założenia porównywalnej skuteczności wnioskowanej interwencji i uwzględnionej technologii opcjonalnej.

Jako komparator przyjęto doustne leki przeciwhistaminowe refundowane w ramach grupy limitowej 207.1, takie jak cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna. Koszt technologii opcjonalnych przedstawiono jako średni, ważony udziałem poszczególnych preparatów w grupie 207.1 i na listach D1/D2. W analizie podstawowej przedstawiono porównanie względem uśrednionego komparatora uwzględniającego wszystkie w/w leki z grupy 207.1. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych osobno. Wnioskodawca przetestował w ramach analizy wrażliwości koszty stosowania produktu Bellix w stosunku do poszczególnych komparatorów oddzielnie. Wyniki w ramach wykonanych analiz wrażliwości porównujących wnioskowaną technologię w porównaniu do poszczególnych technologii opcjonalnych zdaniem analityków Agencji powinny zostać ujęte w analizie podstawowej.

W analizie przyjęto 30-dniowy horyzont czasowy, a model analityczny oparto na danych kosztowych dotyczących stosowania analizowanych technologii. Ze względu na założenie o braku różnic w skuteczności leczenia, analiza skupiła się wyłącznie na kosztach ponoszonych na leczenie. Dodatkowo, w analizie ilorazu kosztu i efektu uwzględniono wartość użyteczności specyficzną dla polskiej populacji pacjentów z dobrze kontrolowanym alergicznym nieżytem nosa, zakładając, że pacjenci leczeni lekami przeciwhistaminowymi uzyskują dobrą kontrolę choroby. W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych, zgodnie z przyjętym typem analizy ekonomicznej.

Ze względu na różną liczbę mg składających się na 1 DDD poszczególnych substancji posługiwano się średnim kosztem za 1 DDD. Koszt za 1 DDD wnioskowanej technologii wyznaczono w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę przy założeniu, że preparat Bellix zostanie umieszczony na liście D1/D2 Obwieszczenia MZ. Koszt za 1 DDD uwzględnionych technologii opcjonalnych wyznaczono w oparciu o dane z aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 19.03.2024 - perspektywa wspólna) i sprawozdania NFZ za okres styczeń-grudzień 2024 – perspektywa NFZ z uwzględnieniem udziału na listach D1/D2.

Koszt za 1 DDD produktu leczniczego Bellix z perspektywy NFZ oszacowano na [] a z perspektywy wspólnej na []. W przypadku technologii opcjonalnych średni koszt za 1 DDD z perspektywy NFZ z uwzględnieniem udziału listy D1/D2 oszacowano na 0,4205 PLN, a z perspektywy wspólnej na 0,5087 PLN.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość użyteczności dla pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (0,980; Vieira 2024 C). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant wykorzystujący wartość użyteczności dla pacjentów z pokrzywką (0,862; Hawe 2016).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty terapii preparatem Bellix są niższe od uśrednionych kosztów terapii innymi lekami przeciwhistaminowymi z grupy 207.1 z uwzględnieniem ich udziału na listach D1/D2 o 0,69 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz o 0,97 PLN z perspektywy wspólnej.

Z perspektywy NFZ, koszt 30-dniowej terapii preparatem Bellix wyniósł [REDACTED], co przekłada się na koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (CUR) na poziomie [REDACTED], natomiast koszty terapii komparatorami wynoszą [REDACTED], co dla efektu zdrowotnego przekłada się na wartość CUR w wysokości [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej, koszt 30-dniowej terapii preparatem Bellix wynosi [REDACTED], a odpowiadająca mu wartość CUR wynosi [REDACTED], natomiast koszty terapii komparatorami wynoszą [REDACTED], co dla efektu zdrowotnego przekłada się na wartość CUR w wysokości [REDACTED].

W związku z przeprowadzaniem AE metodą CMA, wnioskodawca wykonał analizę progową w sposób zgodny z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. przedstawiając oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. W wariancie z perspektywy wspólnej cena progowa produktu leczniczego Bellix obliczona przez wnioskodawcę wynosi 9,83 PLN i [REDACTED].

W analizie wrażliwości wnioskodawca oszacował ceny progowe osobno dla każdego z komparatorów. Z perspektywy NFZ cena zbytu netto, przy której koszt terapii preparatem Bellix zrównuje się z kosztami leczenia rupatydyną jest [REDACTED]. Natomiast dla perspektywy wspólnej, ceny zbytu netto, przy której koszty terapii preparatem Bellix zrównują się z kosztami leczenia preparatami: cetyryzyny, desloratadyny, lewocetyryzyny, loratadyny jest [REDACTED].

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Bellix nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Z uwagi na fakt, iż preparaty z grupy limitowej 207.1 są lekami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę w wariancie z perspektywy wspólnej spełniają jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Należy podkreślić, iż w analizie podstawowej przedstawiono porównanie względem uśrednionego komparatora uwzględniającego wszystkie leki przeciwhistaminowe refundowane w ramach grupy limitowej 207.1 (cetyryzynę, desloratadynę, lewocetyryzynę, rupatadynę i loratadynę). Wnioskodawca przetestował jedynie w ramach analizy wrażliwości koszty stosowania produktu Bellix oddzielnie w stosunku do poszczególnych komparatorów.

Z analizy wrażliwości porównujących osobno technologię wnioskowaną oraz poszczególne technologie opcjonalne wynika, iż koszt inkrementalny terapii produktem leczniczym Bellix w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki jest [REDACTED].

Dodatkowo, biorąc po uwagę cenę poszczególnych preparatów znajdujących się w grupie limitowej 207.1 preparat Bellix jest [REDACTED] produktów z perspektywy NFZ oraz od [REDACTED] produktów z perspektywy wspólnej, co wykazano w ramach obliczeń własnych Agencji.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę, w której przetestowane zostały scenariusze: kosztowe, dotyczące wartości użyteczności i horyzontu czasowego. Z perspektywy NFZ [REDACTED] w porównaniu do kosztów uzyskanych w analizie podstawowej w następujących scenariuszach: cena za DDD komparatora równa najniższej CZN za DDD: zmiana o [REDACTED], cena za DDD komparatora równa limitowi: zmiana o [REDACTED], cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie za DDD preparatów poniżej limitu: zmiana o [REDACTED], cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie rupatadyny: zmiana o [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej [REDACTED] niż koszt terapii technologiami opcjonalnymi w następujących scenariuszach: cena za DDD komparatora równa najniższej CZN za DDD: zmiana o [REDACTED], cena za DDD komparatora równa limitowi: różnica kosztów interwencja vs komparator: zmiana o [REDACTED], cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie za DDD preparatów poniżej limitu: zmiana o [REDACTED], cena za DDD komparatora równa średniej ważonej cenie rupatadyny: różnica kosztów interwencja vs komparator: zmiana o [REDACTED].

Głównym ograniczeniem AE jest brak zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych osobno w analizie podstawowej. Wśród innych ograniczeń analiz należy wymienić: brak wyników badań w zakresie ocenianych punktów kontrolnych dla loratadyny, krótki horyzont czasowy analiz, założenie, że pacjenci przyjmujący leki przeciwhistaminowe uzyskują dobrą kontrolę choroby, niepewność dotycząca wpisania bilastyny na listę D1/D2 oraz niepewność dotyczącą odsetka pacjentów 65+ oraz poniżej 18 r.ż.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wg oszacowań wnioskodawcy wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Bellix spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 139 tys. zł w 1. roku refundacji i o ok. 225 tys. zł w 2. roku refundacji. Przeprowadzona analiza dopłat pacjentów wykazała, że rozpoczęcie refundacji bilastyny spowoduje

W scenariuszu zakładającym nieuwzględnienie wnioskowanego leku na liście D1 i D2, tj. refundację na poziomie 30% zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym, oszczędności NFZ będą większe niż w scenariuszu podstawowym (ok. 0,6 mln zł w I roku i ok. 1 mln zł w II roku refundacji),

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że w żadnym z wariantów nie wystąpiła zmiana wnioskowania z analizy. Największy wpływ na wyniki miałyby nieuwzględnienie bilastyny na liście D1 i D2, natomiast najmniejsze oszczędności (ok. 94 tys. zł w I roku i ok. 155 tys. zł w II roku refundacji) prognozowane są w scenariuszu, zakładającym przyszłą sprzedaż leku Bellix na poziomie dolnej granicy historycznej sprzedaży rupatadyny.

Analiza wnioskodawcy wiąże się z ograniczeniami, w tym niepewnością dotyczącą liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku technologii wnioskowanej, które prognozowano na podstawie danych sprzedażowych leków dotychczas refundowanych w ramach grupy limitowej 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne). Należy również zwrócić uwagę, że część leków z tej grupy jest refundowana także w innych wskazaniach off-label, co dodatkowo zwiększa niepewność oszacowań.

Niepewność dotyczy również sposobu przejmowania udziałów przez bilastynę, ponieważ jeżeli udziały te będą przejmowane w większym stopniu od najtańszych lub najdroższych leków z grupy 207.1, wysokość wykazanych oszczędności może się zmienić. Wg analityków Agencji również przyjęty w analizie BIA dwuletni horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku produktów antyhistaminowych dostępnych w ramach tej grupy limitowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dotyczącego preparatu Bellix (bilastyna) i jego zastosowania w leczeniu objawowym alergicznego nieżytu nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych. Dwie z nich (HAS 2011 i 2016) były pozytywne, a trzy negatywne (związane z brakiem wniosku o refundację lub brakiem konieczności oceny farmakoekonomicznej).

Rekomendacje pozytywne wskazują na umiarkowaną skuteczność bilastyny w leczeniu objawowym alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz pokrzywki. Komisja HAS zauważyła, że alergiczny nieżyt nosa, spojówek i ostra pokrzywka, choć nie są poważnymi chorobami, mogą znacząco wpływać na jakość życia pacjentów. Produkt został uznany za lek pierwszego rzutu, ale zwrócono uwagę na średni stosunek skuteczności do działań niepożądanych, co sugeruje, że mogą wystąpić efekty uboczne. Istnieje wiele alternatywnych leków, a znaczenie leku w kontekście zdrowia publicznego zostało ocenione jako ograniczone, szczególnie w przypadku ostrej pokrzywki i rzadkiego występowania postaci przewlekłych.

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.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Anuradha 2010 Anuradha P, Maiti R, Jyothirmai J, Mujeebuddin O, Anuradha M. Loratadine versus levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: A comparative study of efficacy and safety. *Indian J Pharmacol*. 2010 Feb;42(1):12-6. doi: 10.4103/0253-7613.62399. PMID: 20606830; PMCID: PMC2885633.
- Bachert 2009 Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009 Jan;64(1):158-65
- Błaszczuk 2018 Błaszczuk A. Pokrzywka przewlekła – aspekty demograficzne i patogenetyczne. Rozprawa na stopień doktorski. Katedra i Klinika Dermatologii UM w Poznaniu. Poznań, 2018 r.
- Chen 2024 Chen X, Han X, Cheng B, Li H, Liu L, Geng S, Li L, Li J, Guo Q, Zhang G, Fang H, Zhang J. Efficacy and safety of bilastine vs. levocetirizine for the treatment of chronic idiopathic urticaria: A multicenter, double-blind, double-dummy, phase III, non-inferiority, randomized clinical trial. *Chin Med J (Engl)*. 2024 Jun 20;137(12):1480-1482
- Dakhale 2014 Dakhale GN, Shinde AT, Mahatme MS, Hiware SK, Mishra DB, Mukhi JI, Salve AM. Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial. *Int J Dermatol*. 2014 May;53(5):643-9. doi: 10.1111/ijd.12250. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24320728.
- Grace 2021 Grace, Nagur & Ahmed, Syed & E, Bhuvaneswari & Quadri, Syed & B, Veena & N, Monica & Kumar, Valishetti. (2021). To evaluate efficacy and safety of rupatadine, bilastine, and levocetirizine in allergic rhinitis at tertiary care hospital, Telangana. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 140-143
- Inui 2019 Inui, S. (2019), Effect of bilastine on chronic spontaneous urticaria refractory to other antihistamines. *J Cutan Immunol Allergy*, 2: 55-56
- Kumaran 2024 Kumaran MS, Mehta H, Hemalatha M, Parsad D. Exploring the safety profile of bilastine in chronic spontaneous urticaria: A real-world analysis in the Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2024 Jul 11:1-3. doi: 10.25259/IJDVL_61_2024. Epub ahead of print. PMID: 39152847.
- Kuna 2009 Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquet L, Roger A, Sologuren A, Valiente R; Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009 Sep;39(9):1338-47
- Locks 2017 Locks RB, Dos Santos K, da Silva J. Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine. *Clin Otolaryngol*. 2017 Apr;42(2):218-224
- Monroe 2003 Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003;48(4):535-41. [MEDLINE: 12664016]
- NCT00264303 CUTE (Chronic Urticaria Treatment Evaluation); dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00264303>
- NCT01916967 An Efficacy and Safety Study of Desloratadine (MK-4117) in Japanese Participants With Chronic Urticaria (MK-4117-201); dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01916967>
- Nettis 2004 Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical & Experimental Allergy* 2004;34(9):1401-7. [MEDLINE: 15347373]
- Phinyo 2021 Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, Tovanabutra N, Chiewchanvit S, Chuamanochan M. Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Feb;9(2):956-970.e57

Podder 2020	Podder I, Das A, Ghosh S, Biswas D, Sengupta S, Chowdhury SN. Effectiveness, safety, and tolerability of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A double-blind, parallel group, randomized controlled trial. <i>Dermatol Ther.</i> 2020 Nov;33(6):e13946
Rajendran 2024	Rajendran R, Shariff VNSA, Chandran V, Kalappan D.(2024).Levocetirizine versus Bilastine as Monotherapy in the Management of Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomised Controlled Trial, <i>J Clin of Diagn Res.</i> 18(5), WC01-WC07
Rapiejko 2024	Rapiejko, P. (2024). 13 powodów, dla których warto stosować bilastynę . <i>Alergoprofil</i> , 20(2), 17-22.
Sastre 2012	Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R; Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2012 Jan;28(1):121-30
Shah 2020	Shah B, De A, Sarda A, Kochhar AM, Dhoot D, Deshmukh G, Barkate H. Effect of bilastine on chronic spontaneous urticaria refractory to levocetirizine: Real world experience in India. <i>Dermatol Ther.</i> 2021 Jan;34(1):e14557
Shah 2022	Shah B, Dhoot D, Choudhary A, Jangid N, Mistry D, Shah S, Kamat S, Barkate H. A Comparative, Three-Arm, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effectiveness and Tolerability of Bilastine vs Fexofenadine vs Levocetirizine at the Standard Dose and Bilastine vs Fexofenadine at Higher Than the Standard Dose (Up-Dosing) vs Levocetirizine and Hydroxyzine (in Combination) in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. <i>Clin Cosmet Investig Dermatol.</i> 2022 Feb 18;15:261-270
Singh 2022	Singh Randhawa A, Mohd Noor N, Md Daud MK, Abdullah B. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2022 Jan 10;12:731201
Sinha 2023 B	Sinha VV, Kalikar MV, Mukhi JI, Giradkar AB, Sontakke S. Comparative study of efficacy and safety of cetirizine and bilastine in patients of chronic spontaneous urticaria: Open-label, randomized, parallel-group study. <i>Perspect Clin Res.</i> 2023 Oct-Dec;14(4):180-186
Snidvongs 2017	Snidvongs K, Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. <i>Drugs.</i> 2017 Feb;77(2):175-186
Sybilski 2018	Sybilski A. Wizualna skala analogowa – proste narzędzie do codziennego monitorowania leczenia alergicznego nieżytu nosa. <i>Pediatr Med Rodz</i> 2018, 14(3), p. 277–281.
Vanitha 2021	Vanitha M, Sowmini K, Kumari KS, Reddy RN.Efficacy of Oral Bilastine in Comparison with Levocetirizine in Allergic Rhinitis-A Randomised Clinical Study. <i>J Clin of Diagn Res.</i> 2021; 15(8):FC01-FC04
VigiAccess	http://www.vigiaccess.org [dostęp: 2024.11.14].
Zuberbier 2010	Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antépara I, Jáuregui I, Valiente R; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Allergy.</i> 2010 Apr;65(4):516-28

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ARIA 2019	Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. 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. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2020 Jan;145(1):70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15. Erratum in: <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2022 Jun;149(6):2180.
ARIA 2024	Bousquet J et al. Concepts for the Development of Person-Centered, Digitally Enabled, Artificial Intelligence-Assisted ARIA Care Pathways (ARIA 2024). <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2024 Oct;12(10):2648-2668.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2024.06.040. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38971567.
AWMSG 2011	https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-bilastine-llaxten-1068/
Delphi Study Group 2024	Canonica GW, et al. Bilastine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria: results from an international Delphi study. <i>Drugs Context.</i> 2024 May 1;13:2024-2-3. doi: 10.7573/dic.2024-2-3. PMID: 38742145; PMCID: PMC11090268.

EAACI/GA ² LEN/EuroGuiDerm/APAAACI CI 2021	Zuberbier T et al. The international EAACI/GA ² LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. <i>Allergy</i> . 2022 Mar;77(3):734-766.
HAS 2011	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/bilaska_-_ct-10679.pdf
HAS 2016	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15260_BILASKA_PIS_RI_Avis2_CT15260.pdf
ICAR 2023	Wise SK, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2023 Apr;13(4):293-859.
NCPE 2011	https://www.ncpe.ie/bilastine-drynol/
SMC 2011	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bilastine-ilaxten-nonsubmission-73011

Pozostałe publikacje

ChPL Bellix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bellix (aktualizacja 21.02.2024)
Flisiak 2024	https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.167.14.1 .
Hawe 2016	Hawe E, McBride D, Balp MM, Tian H, Halliday A, Stull DE. EQ-5D Utilities in Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016 May;34(5):521-7
Szepietowski 2024	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.4 .
Świerczyńska-Krępa 2024	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.3 .
Vieira 2024	Vieira RJ, et al. Poor Rhinitis and Asthma Control Is Associated With Decreased Health-Related Quality of Life and Utilities: A MASK-air Study. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2024 Jun;12(6):1530-1538.e6.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Bellix stosowanego w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Bellix stosowanego w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2025
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku leku Bellix stosowanego w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku leku Bellix stosowanego w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Bellix stosowanego w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.0.5.2025.7.KG.