



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

Przegląd systematyczny badań.



Kraków, marzec 2013



Analizę problemu decyzyjnego opracowano na zlecenie firmy

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

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa
Os. Mozarta 1/29
31 - 232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com;
telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

Mgr Alicja Mikrut (A.M.): opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie medycznych baz danych, włączenie/

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	5
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	7
Kluczowe informacje z analizy klinicznej.....	8
Streszczenie	12
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej	24
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej	25
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej.....	25
2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych.....	26
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	27
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego	28
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa	30
2.6. Selekcja informacji	30
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych.....	31
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej	33
2.9. Synteza danych.....	34
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	38
4. Przegląd medycznych baz danych	40
4.1. Wstęp.....	40
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych	40
4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej	44
5. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa®; tabletki) względem wybranych komparatorów (loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny) stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.....	51
5.1. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie bezpośrednie)	51
5.2. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie)	51
5.3. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie bezpośrednie)	61
5.4. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie)	61
5.5. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie bezpośrednie)	72
6. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa®; tabletki) względem wybranych komparatorów (loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny) stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką	89
6.1. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie bezpośrednie)	89
6.2. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie pośrednie)	89
6.3. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie bezpośrednie)	95
6.4. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie pośrednie)	95

6.5. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie bezpośrednie)	99
7. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do wybranych komparatorów (loratadyny, cetyryzyny, lewocetyryzyny) stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z atopią.....	113
7.1. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z atopią (porównanie bezpośrednie)	113
7.2. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z atopią (porównanie bezpośrednie)	114
8. Analiza efektywności desloratadyny na podstawie randomizowanych badań porównujących różne sposoby podania preparatu.....	118
8.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w różnych schematach..	118
8.2. Wnioski z analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w różnych schematach	120
9. Badania nieopublikowane	122
10. Badania o niższej wiarygodności	123
10.1. Wstęp.....	123
10.2. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	123
11. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna)	127
11.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego i raportów o działaniach niepożądanych	127
11.2. Inne źródła danych dotyczące bezpieczeństwa	131
11.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny	138
12. Opracowania (badania) wtórne.....	140
12.1. Wstęp.....	140
12.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych	140
13. Dyskusja	145
14. Ograniczenia analizy klinicznej.....	158
15. Wnioski końcowe	169
16. Bibliografia	174
17. Spis tabel, schematów i wykresów	186
18. Aneks.....	193
18.1. Przegląd medycznych baz danych.....	193
18.2. Tabela zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej.....	216
18.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	218
18.4. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego i/lub meta-analzy	227
18.5. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. <i>critical appraisal</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.....	250
18.6. Badania nieopublikowane.....	298
18.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.....	305
18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych.....	318
18.9. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad.....	334
18.10. Ocena włączonych badań klinicznych (non-RCT) w skali NOS	340
18.11. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dotyczące porównań pośrednich)	341
18.12. Opis skal / kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej	360
18.13. Analiza wyników w skali GRADE.....	362
18.14. Tabele pomocnicze	371

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
ACU	ang. <i>Acquired Cold Urticaria</i> ; Nabyta pokrzywka z zimna
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AMP	Adenozyno-5'-monofosforan – związek stosowany w próbach prowokacyjnych nieswoistej nadreaktywności oskrzeli
ANN	Alergiczny nieżyt nosa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARIA	ang. <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i> ; Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i jego wpływ na astmę. Akronim raportów i wytycznych dotyczących postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w alergicznym nieżycie nosa oraz astmie.
AUC	ang. <i>Area Under the Curve</i> ; Pole pod krzywą stężeń - miara ilości leku jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci niezmienionej.
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CIU	ang. <i>Chronic Idiopathic Urticaria</i> ; Przewlekła pokrzywka idiopatyczna
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CU-QoL	ang. <i>Chronic Urticaria - Quality of Life</i> ; Wskaźnik oceny jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; Wskaźnik oceny jakości życia pacjentów z chorobami dermatologicznymi
EAACI	ang. <i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i> ; Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce. Akronim badania epidemiologicznego.
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> ; Europejskie Forum Dermatologiczne
EEU	ang. <i>Environmental Exposure Unit</i> ; Rodzaj komory alergenowej do przeprowadzania prób prowokacyjnych z alergenem
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESS	ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i> ; Skala oceny nasilenia senności
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GA ² LEN	ang. <i>Global Allergy and Asthma European Network</i> ; Globalna Europejska Sieć ds. Alergii i Astmy
GCI	ang. <i>Global Clinical Impression</i> ; Skala służąca do oceny ogólnej efektywności leczenia
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
H1	Receptor histaminowy typu 1
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IAR	ang. <i>Intermittent Allergic Rhinitis</i> ; Okresowe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (dawniej: sezonowe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)
IgE, IgG	Immunoglobulina klasy E, immunoglobulina klasy G
IL	Interleukina
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny.
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; „średnia różnica”
MedDRA	System nomenklatury i klasyfikacji narządów i układów
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MSC	ang. <i>Major Symptom Complex</i> ; Wskaźnik nasilenia głównych objawów choroby
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PAR	ang. <i>Permanent Allergic Rhinitis</i> ; Przewlekłe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (dawniej: całoroczne, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wyniki zdrowotny, badanie
PNIF	ang. <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i> ; Szczytowy przepływ wdechowy przez nos
PPA (PP)	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych.
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
QT	Odstęp QT; w zapisie elektrokardiogramu to odcinek mierzony od początku zespołu QRS to końca załamka T i odzwierciedla czas pełnego cyklu pobudzenia i powrotu do stanu wyjściowego mięśniówki komór serca.
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RQLQ	ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub spojówek
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SAR	ang. <i>Seasonal Allergic Rhinitis</i> ; Sezonowe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa według starej klasyfikacji (obecnie: okresowe, alergiczne zapalenie)
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Medical outcomes study item Short Form 36</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów
SIT	ang. <i>Specific Immunotherapy</i> ; Swoista immunoterapia
SSS	ang. <i>Stanford Sleepiness Scale</i> ; Skala oceny nasilenia senności
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej).

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
TNNS	ang. <i>Total Nonnasal Symptom Score</i> ; Skala nasilenia objawów pozanosowych
TNSS	ang. <i>Total Nasal Symptom Score</i> ; Skala nasilenia objawów pozanosowych
TSS	ang. <i>Total Symptom Score</i> ; Globalna skala nasilenia objawów
UAS	ang. <i>Urticaria Activity Score</i> ; Skala oceniająca aktywność choroby
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa
WAO	ang. <i>World Allergy Organization</i> Światowa Organizacja ds. Alergii
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [198]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Prezentowanie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; tabletki) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w porównaniu do wybranych refundowanych technologii opcjonalnych (komparatorów) takich jak: loratadyna, cetyryzyna i lewocetyryzyna.
- II. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych artykułów referencyjnych dotyczących badań randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności (z grupą), oceniających bezpośrednio skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do loratadyny lub cetyryzyny stosowanych w analizowanych wskazaniach. Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne dostępne w postaci abstraktu (niższa wartość dowodów), w którym bezpośrednio porównywano wpływ desloratadyny oraz cetyryzyny na zmniejszenie nasilenia zmian skórnych (m.in. bąble pokrzywkowych) indukowanych bezpośrednim działaniem histaminy i specyficznego alergenu u pacjentów z atopią (ogółem) [9]. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnych porównań bezpośrednich pomiędzy desloratadyną i jej komparatorami (loratadyna oraz cetyryzyna) w analizowanych wskazaniach podjęto próbę identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Nie zidentyfikowano badań klinicznych (po stronie cetyryzyny) umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Odnaleziono natomiast badania kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie desloratadyny z lewocetyryzyną we wszystkich analizowanych wskazaniach.
- IV. Ocenę efektywności klinicznej desloratadyny w analizowanych wskazaniach przedstawiono również w oparciu o inne dostępne źródła informacji: randomizowane badania kliniczne, w których porównywano skuteczność kliniczną analizowanego leku podawanego w różnych schematach; badania nieopublikowane; badania o niższej wiarygodności; publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa, a także opracowania (badania) wtórne.
- V. *Okresowe (sezonowe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa*
Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi, zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie, jak i 1 tydzień ([17]-[18], [19], [23], [24], [27], [28], [30], [31] vs [48], [49], [51] dla okresu obserwacji 2 tygodnie oraz [29] vs [50] dla okresu obserwacji 1 tydzień).

Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo lub bilastyna) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie w odniesieniu do zdecydowanej większości analizowanych punktów końcowych ([17], [19], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56]). Istotne statystycznie różnice wykazano jedynie w przypadku oceny skuteczności leczenia (przy porównaniu pośrednim przez placebo) w ocenie lekarzy prowadzących na korzyść cetyryzyny ([30] vs [55]). Analogicznie definiowana ogólna skuteczność leczenia oceniana przez pacjentów wskazała jednak na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami ([19] vs [55]). W zakresie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa przez wspólny komparator (bilastyna) wykazano różnice pomiędzy grupami na korzyść desloratadyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, sennaści oraz zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie ([31] vs [56]). W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa ocenianych w ramach porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego

komparatora (placebo, feksofenadyna lub bilastyna) **między analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ([17]-[18], [19], [23], [24], [27], [28], [30], [31], [46] vs [54], [55], [56], [57], [58]).

W odniesieniu do stosowania desloratadyny w dawce 5 mg/dobę oraz lewocetyryzyny w dawce 5mg/dobę wyniki bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej analizowanych preparatów **są niejednoznaczne** tzn. część ocenianych punktów końcowych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (w przypadku większości istotnych klinicznie – pierwszorzędowych - punktów końcowych, jak i surogatów), a część wskazuje na przewagę lewocetyryzyny (w przypadku pierwszorzędowych - istotnych klinicznie punktów końcowych oraz surogatów¹ ocenianych w badaniach, w których zastosowano próbę prowokacyjną, a więc w sytuacji, która nie do końca odzwierciedla skuteczność kliniczną w realnych warunkach narażenia na alergen) [1], [2], [3], [4]. Niemniej jednak wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz lewocetyryzyny podawanej w dawce 5mg/dobę **wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami** (wyjątek stanowi ryzyko wystąpienia bólu gardła i krtani, które występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie lewocetyryzyny w krótkim okresie obserwacji w badaniu, w którym zastosowano próbę prowokacyjną [2]; warto jednak zaznaczyć, że ból gardła i krtani wystąpił u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów leczonych desloratadyną - 2,9%).

VI. *Przewlekłe (całoroczne) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa*

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) **wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w odniesieniu do zdecydowanej większości analizowanych punktów końcowych** ([33], [36], [37], [38] vs [47]). Istotne statystycznie różnice na korzyść loratadyny wykazano jedynie w przypadku punktu końcowego: zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniane w skali 4-stopniowej oraz ryzyka wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia ([33], [37], [38] vs [47]).

Aktualnie nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania efektów klinicznych zastosowania desloratadyny względem cetyryzyny w analizowanym wskazaniu (brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz porównania pośredniego; brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących oba preparaty oraz brak badań po stronie cetyryzyny, które mogą zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego).

W przypadku bezpośredniego porównania efektów klinicznych desloratadyny w dawce 5 mg/dobę względem lewocetyryzyny w dawce 5mg/dobę, wyniki badań długoterminowych (4 tygodnie), jak i krótkiego badania przeprowadzonego wraz z jednoczesną próbą prowokacyjną **wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną**, zarówno w przypadku oceny zmian nasilenia objawów przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jak i zmian stężenia markerów reakcji alergicznych w błonie śluzowej nosa ([5], [6], [7]). Z kolei, wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny na podstawie badania retrospektywnego **wskazują, iż desloratadyna jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczna niż lewocetyryzyna** w zakresie ryzyka wystąpienia: senności/ sedacji oraz senności/ sedacji i innych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy (złożone punkty końcowe).

¹ m.in. pierwszorzędowe punkty końcowe: zmiana nasilenia objawów alergicznych (11 objawów nosowych/ocznych) oceniana za pomocą wskaźnika MSC [2], zmiana nasilenia 5 objawów nosowych oceniana za pomocą wskaźnika TSS [3]; drugorzędowy punkt końcowy: różnica w zakresie stężenia alergenu podanego w donosowej próbie prowokacyjnej i potrzebnego do osiągnięcia progu dla istotnej różnicy pomiędzy grupami [4]; należy jednak podkreślić, że nie zidentyfikowano żadnych doniesień naukowych świadczących o wpływie tych punktów końcowych na przeżycie czy jakość życia pacjentów.

VII. Pokrzywka

Wyniki porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny w dawce 10 mg/dobę z wykorzystaniem dwóch różnych komparatorów wspólnych (placebo oraz lewocetyryzyna) oraz względem cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi ([11]-[12], [39], [40], [42] vs [52], [53]; [39], [40], [42] vs [59], [60]).

Wyniki bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej desloratadyny oraz lewocetyryzyny nie są jednoznaczne tj. część ocenianych punktów końcowych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (w przypadku większości istotnych klinicznie (pierwszorzędowych) punktów końcowych, jak i surogatów), a część wskazuje na przewagę lewocetyryzyny² [10], [11]-[12], [13]. W badaniu [10] uwzględniającym pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji wyniki bezpośredniego porównania desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w zakresie dawek 5-20 mg/dobę wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (za wyjątkiem ryzyka wystąpienia: senności oraz sedacji/senności ocenianej w skali VAS – wyniki te były na korzyść desloratadyny). Należy jednocześnie podkreślić najbardziej istotną obserwację z ww. badania tj. wykazanie, że **nawet 4-krotne zwiększenie standardowych dawek desloratadyny** lub lewocetyryzyny (5 mg/dobę) **wiąże się z polepszeniem kontroli objawów przewlekłej pokrzywki bez jednoczesnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych**. Badanie [13] zostało opisane jedynie na podstawie abstraktu co powoduje, że wnioskowanie w oparciu o przedstawione wyniki jest ograniczone i stanowi niższą wartość dowodów.

- VIII. Wyniki badania dostępnego w postaci abstraktu (niższa wartość dowodów) wskazały na **brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a cetyryzyną** w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia zmian pokrzywkowych tj. bąbli oraz rumienia indukowanych bezpośrednim działaniem histaminy lub alergenów na skórę pacjentów z atopią [9]. Również w badaniach klinicznych, w którym zastosowano desloratadynę lub lewocetyryzynę u pacjentów z atopią [14], [15]-[16] pomiędzy analizowanymi grupami **nie wykazano istotnych statystycznie różnic**.
- IX. Wyniki badań o niższej wiarygodności, w tym także długoterminowe badania post-marketingowe potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką [86]-[95].
- X. Wyniki badań klinicznych, a także inne opracowania wykorzystane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie desloratadyny w standardowej dawce wynoszącej 5 mg/dobę wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w stopniu porównywalnym do stosowania placebo. Udokumentowany w badaniach klinicznych dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny został potwierdzony w szeregu badań post-marketingowych, szczególnie w zakresie ryzyka występowania sedacji/senności, a także odnośnie braku wpływu na funkcje psychomotoryczne oraz prawidłową pracę serca [96]-[114].
- XI. Wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych, w którym przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny, a także innych leków przeciwhistaminowych stosowanych w łagodzeniu

² m.in. pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana nasilenia świądu w czasie ostatnich 24 godzin [11]-[12]; drugorzędowe punkty końcowe: zmiana czasu trwania świądu w skali 4-stopniowej, odpowiedź na zastosowane leczenie w skali 0-5, łączna ocena nasilenia CIU; należy jednak podkreślić, że nie odnaleziono doniesień naukowych świadczących o wpływie powyższych punktów końcowych na przeżycie lub jakość życia pacjentów.

objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy [115]-[146].

- XII. Wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej skłaniają do **uznania desloratadyny (tabletki) za preparat o wysokiej skuteczności klinicznej w stopniu porównywalnym do innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji** tj. loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym (okresowym lub przewlekłym) zapaleniem błony śluzowej nosa (uwzględniając wszystkie ograniczenia przeprowadzonych porównań pośrednich, jak i porównań bezpośrednich). Jednocześnie wykazano, że **desloratadyna charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa**, a ryzyko wystąpienia jakichkolwiek lub określonych działań niepożądanych w trakcie leczenia desloratadyną jest podobne, jak w przypadku stosowania loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny w analizowanych wskazaniach klinicznych.

Warto również podkreślić, że zasadność finansowania desloratadyny (tabletki) była już oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. **Zgodnie z pozytywną opinią Rady Konsultacyjnej przy AOTM, rekomendowane jest finansowanie ze środków publicznych desloratadyny w tabletkach w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych [224].**

Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

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

Metody:

- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [196], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [197] oraz na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [198];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (badania o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*;
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

- nie zidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych, jak badań o niższej wiarygodności z grupą) umożliwiających bezpośrednie porównanie desloratadyny względem loratadyny oraz cetyryzyny w analizowanych wskazaniach; zidentyfikowano jednak 1 badanie kliniczne dostępne w postaci abstraktu, w którym bezpośrednio porównywano wpływ desloratadyny oraz cetyryzyny na zmniejszenie nasilenia zmian skórnych (m.in. bąbli pokrzywkowych) indukowanych bezpośrednim działaniem histaminy i specyficznego alergenów u pacjentów z atopią (ogółem) [9],
- zidentyfikowano badania kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie desloratadyny z lewocetyryzyną: 4 randomizowane badania kliniczne dotyczące pacjentów z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [1], [2], [3], [4]; 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [5], [6], [7]; 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące pacjentów z przewlekłą pokrzywką [10], [11]-[12], [13]; 2 randomizowane badania kliniczne, oceniające wpływ obu leków na zmniejszenie nasilenia alergicznych zmian skórnych u pacjentów z atopią (ogółem) [14], [15]-[16], a także 1 retrospektywne badanie kliniczne, oceniające wpływ obu leków na ryzyko wystąpienia senności/ sedacji w czasie pierwszego miesiąca leczenia [8],
- w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich pomiędzy desloratadyną i jej komparatorami (loratadyna oraz cetyryzyna) w analizowanych wskazaniach podjęto próbę identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora,
- w populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zidentyfikowano:
 - 16 badań RCT bezpośrednio porównujących desloratadynę z placebo ([3], [17]-[18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32]); 4 badania RCT bezpośrednio porównujące loratadynę z placebo ([48], [49], [50], [51]); 4 badania RCT bezpośrednio porównujące cetyryzynę z placebo ([54], [55], [56], [57]); 2 badania

RCT bezpośrednio porównujące desloratadynę z feksofenadyną ([30], [46]); 2 badania RCT bezpośrednio porównujące loratadynę z feksofenadyną ([50], [51]); 2 badania RCT bezpośrednio porównujące cetyryzynę z feksofenadyną ([57], [58]); 1 badania RCT bezpośrednio porównujące desloratadynę z bilastyną ([31]) oraz 1 badania RCT bezpośrednio porównujące cetyryzynę z bilastyną ([56]); w przypadku tego wskazania do porównania pośredniego nie wykorzystano badań bezpośrednio porównujących desloratadynę z lewocetyryzyną, ponieważ nie zidentyfikowano badań dla loratadyny i cetyryzyny, w których byłyby one porównywane z tą właśnie substancją czynną,

- w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zidentyfikowano:
 - 5 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę z placebo ([5], [33]-[35], [36], [37], [38]), a także 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące loratadynę z placebo ([47]); w przypadku tego wskazania do porównania pośredniego nie wykorzystano badań bezpośrednio porównujących desloratadynę z lewocetyryzyną, ponieważ nie zidentyfikowano badań dla loratadyny i cetyryzyny, w których byłyby one porównywane z tą właśnie substancją czynną; ponadto nie zidentyfikowano badań klinicznych dla cetyryzyny potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego,
- w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną:
 - 6 badań RCT bezpośrednio porównujących desloratadynę z placebo ([39], [40], [41]-[42], [43], [44], [45]); 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące loratadynę z placebo ([52]); 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące loratadynę z lewocetyryzyną ([53]); 3 zidentyfikowane wcześniej badania porównujące desloratadynę z lewocetyryzyną ([10], [11]-[12], [13]); 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące desloratadynę z feksofenadyną ([44]) oraz 3 badania RCT bezpośrednio porównujące cetyryzynę z placebo ([59], [60], [61]),
- ponadto, w ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono w niniejszej analizie klinicznej:
 - 2 randomizowane badania kliniczne, w których porównywano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w różnych schematach [62], [63]-[64],
 - badania nieopublikowane [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85],
 - badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne, post-marketingowe lub przeprowadzone bez grupy kontrolnej), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania desloratadyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, a także u pacjentów z atopią [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95],
 - publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa: [96] (informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa®, desloratadyna), [97] (informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Aerius®, desloratadyna), [98] (streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Aerius®), [99]-[101] (informacje odnalezione na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA)), [102] (informacje odnalezione na stronie internetowej *Health Canada*), [103]-[109] (badania kliniczne, które nie spełniły wstępnych kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na: nieadekwatny komparator lub brak możliwości uwzględniania badania jako przydatnego do porównania pośredniego), [110]-[114] (wyniki i wnioski z opracowań (badań) wtórnych dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny),
 - opracowania (badania) wtórne, z których: 11 dotyczyło zastosowania desloratadyny i innych leków przeciwhistaminowych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [115]-[125], 8 dotyczyło zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w leczeniu pokrzywki [126]-[133], a 13 publikacji odnosiło się do ogólnych efektów działania desloratadyny i innych leków przeciwhistaminowych w chorobach alergicznych i ich skuteczności u pacjentów z atopią [134]-[146].

Wyniki:**Okresowe (sezonowe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa****Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do loratadyny (porównanie pośrednie)**

W związku z brakiem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z loratadyną w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W przypadku populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego za pomocą placebo na podstawie badań: [3], [17]-[18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32] (desloratadyna vs placebo) oraz [48], [49], [50], [51] (loratadyna placebo). Ostatecznie w ramach porównania pośredniego uwzględniono wyniki opisane w badaniach: [17]-[18], [19], [23], [24], [27], [28], [29], [30], [31] oraz [48], [49], [50], [51] (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania rozdział 18.4.). Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu i wynosiły 5 mg/dobę (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), analogicznie jak dawki loratadyny, które wynosiły 10 mg/dobę (na podstawie ChPL Claritine® [193]).

Ostatecznie zrezygnowano z przeprowadzenia porównania pośredniego desloratadyny i loratadyny przez wspólny komparator jakim była feksofenadyna ze względu na różnice w jej dawkowaniu w uwzględnionych badaniach (w badaniach [30], [46] [desloratadyna vs feksofenadyna] zastosowano feksofenadynę w dawce 180 mg/dobę, a w badaniach [50], [51] [loratadyna vs feksofenadyna] – feksofenadynę w dawce 120 mg/dobę).

W zakresie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy **desloratadyną** podawaną w dawce 5 mg/dobę i **loratadyną** stosowaną w dawce 10 mg/dobę. Pośrednie porównanie desloratadyny i loratadyny wskazało zatem ich:

- porównywalną skuteczność kliniczną ($p > 0,05$) w odniesieniu do następujących punktów końcowych:
 - ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy (definiowana jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów) [30] vs [48], [49], [51], ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów (definiowana jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów) [19] vs [51] w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie,
- porównywalny profil bezpieczeństwa ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących punktów końcowych:
 - jakichkolwiek działań niepożądanych [17]-[18], [19], [23], [27], [28], [30], [31] vs [51], bólów głowy [17]-[18], [19], [24], [27], [28], [30], [31] vs [48], [49], [51], senności [17]-[18], [24], [27], [28], [30], [31] vs [48], [49], [51], suchości w jamie ustnej [28] vs [48], [49], zmęczenia [17]-[18], [24], [31] vs [48], [51], nudności [17]-[18], [28] vs [51], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [17]-[18], [19], [28], [30], [31] vs [51] w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie,
 - jakichkolwiek działań niepożądanych oraz bólów głowy [29] vs [50] w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień.

Co istotne, oba preparaty (desloratadyna i loratadyna) w podobnym stopniu wpłynęły na ustąpienie wszystkich lub większości objawów występujących w przebiegu ANN (alergicznego nieżytu nosa). Warto również podkreślić, że porównywane dawki desloratadyny i loratadyny nie były identyczne; w przypadku desloratadyny stosowano niższe dawki (5 mg/dobę) niż w przypadku loratadyny (10 mg/dobę) co uwarunkowane jest faktem, że desloratadyna jest głównym, farmakologicznie czynnym metabolitem loratadyny i podawany jako taki w dawce niższej powinien wykazywać porównywalny efekt do loratadyny stosowanej w wyższej dawce.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do cetyryzyny (porównanie pośrednie)

W związku z brakiem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W przypadku populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego

przez: placebo, na podstawie badań: [3], [17]-[18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32] (desloratadyna vs placebo) oraz [54], [55], [56], [57] (cetyryzyna vs placebo); feksofenadynie, na podstawie badań: [30], [46] (desloratadyna vs feksofenadyna) oraz [57], [58] (cetyryzyna vs feksofenadyna) oraz przez bilastynę, na podstawie badań: [31] (desloratadyna vs bilastyna) oraz [56] (cetyryzyna vs bilastyna). Ostatecznie w ramach porównania pośredniego uwzględniono wyniki opisane w badaniach: z placebo jako wspólnym komparatorem [17], [19], [23], [24], [27], [28], [30], [31] oraz [54], [55], [56], [57]; z feksofenadyną jako wspólnym komparatorem [30], [46] oraz [57], [58]; z bilastyną jako wspólnym komparatorem [31] oraz [56] (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania rozdział 18.4.). Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu i wynosiły 5 mg/dobę (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), analogicznie jak dawki cetyryzyny, które wynosiły 10 mg/dobę (na podstawie ChPL Zyrtec® [194]).

W porównaniu pośrednim (przez placebo) **desloratadyny** podawanej w dawce 5 mg/dobę **względem cetyryzyny** stosowanej w dawce 10 mg/dobę **wyniki przeprowadzonej analizy wykazały brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie w odniesieniu do zdecydowanej większości punktów końcowych**: ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia [17], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56], ogólnej skuteczności leczenia w ocenie pacjentów (definiowanej jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów) [19] vs [55]. Istotne statystycznie różnice wykazano jedynie w przypadku oceny skuteczności leczenia definiowanej jako ustąpienie objawów związanych z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w ocenie lekarzy prowadzących na korzyść cetyryzyny ([30] vs [55]). Analogicznie definiowana ogólna skuteczność leczenia oceniana przez pacjentów wskazała jednak na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami ([19] vs [55]). Co istotne, w badaniu dla desloratadyny stopień redukcji/ustąpienia objawów oceniali lekarze prowadzący na podstawie własnych obserwacji, jak i subiektywnych relacji pacjentów, natomiast w badaniu dotyczącym cetyryzyny ustąpienie objawów oceniali lekarze przed zapoznaniem się z ocenami pacjentów zapisywanymi w dziennikach, co mogło wpłynąć na obserwowane różnice w obu grupach pacjentów stosujących placebo. Podkreślenia wymaga fakt, że punkty te można uznać za mniej wiarygodne ponieważ ocena nasilenia objawów w ocenie pacjentów jest odczuciem subiektywnym i wynika z ich rzeczywistego odczuwania przez pacjenta. Niektórzy chorzy mogą znosić dobrze nawet nasilone objawy, a u innych chorych już nieznaczna niedrożność nosa może spowodować zaburzenia snu czy przewlekłe zmęczenie. Dla tych pierwszych choroba będzie łagodniejsza, nawet przy znacznym nasileniu objawów, zaś w drugiej grupie choroba będzie miała charakter umiarkowany bądź nawet ciężki mimo „obiektywnie” niewielkiego nasilenia objawów. Zatem stopień redukcji/ustąpienia objawów może być również nie do końca adekwatny względem analizy przeprowadzonej z wykorzystaniem obiektywnego narzędzia oceny wyników. Dodatkowo ocenę lekarzy przeprowadzoną na podstawie danych z dzienników pacjentów należy uznać za ocenę dokonaną retrospektywnie. **W zakresie porównania profilu bezpieczeństwa w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie obie substancje okazały się równie bezpieczne** (w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych [17]-[18], [19], [23], [27], [28], [30], [31] vs [55], [56], [57], bólów głowy [17]-[18], [19], [24], [27], [28], [30], [31] vs [54], [56], [57], senności [17]-[18], [24], [27], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56], [57], zmęczenia [17]-[18], [24], [31] vs [54], [55], [56], [57], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [17]-[18], [19], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56], [57]).

Ostatecznie zrezygnowano z przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej desloratadyny i cetyryzyny przez wspólny komparator jakim była feksofenadyna ze względu na brak możliwości wyekstrahowania niezbędnych danych liczbowych z publikacji [30]; ponadto, w publikacji [46], [57] oraz [58] zmiany nasilenia objawów nosowych i ocznych były inaczej definiowane i mierzone o różnych porach oraz w różnych skalach. **W zakresie profilu bezpieczeństwa w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie pomiędzy obiema substancjami nie wykazano istotnych statystycznie różnic** (w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych [30], [46] vs [58], jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [30] vs [57], [58]).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego **desloratadyny** podawanej w dawce 5 mg/dobę **względem cetyryzyny** stosowanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator jakim była bilastyna **wykazały brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie w odniesieniu do wszystkich możliwych do przeanalizowania punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej** (ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, stopnia redukcji nasienia łącznych objawów nosowych i ocznych [ang. *Total Symptom Score*; TSS], ogólnej efektywności leczenia [ang. *Clinical Global Impression*; CGI]) [31] vs [56]. **W zakresie profilu bezpieczeństwa w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie pomiędzy obiema substancjami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek działań niepożądanych, bólów głowy oraz rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych. Z kolei w przypadku ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, sennaści czy zmęczenia wyniki porównania pośredniego wskazały na istotnie mniejsze ryzyko ich wystąpienia w grupie otrzymującej desloratadynę [31] vs [56] (wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, sennaści lub zmęczenia oszacowane z wykorzystaniem innych komparatorów wspólnych (placebo oraz feksofenadyny) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, $p > 0,05$).

Warto również podkreślić, że porównywane dawki desloratadyny i cetyryzyny nie były identyczne; w przypadku desloratadyny stosowano niższe dawki (5 mg/dobę) niż w przypadku cetyryzyny (10 mg/dobę) co może mieć wpływ na raportowane, istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do lewocetyryzyny (porównanie bezpośrednie)

Oceny efektów klinicznych stosowania desloratadyny w dawce 5 mg/dobę w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny w dawce 5 mg/dobę dokonano w oparciu o 4 randomizowane badania kliniczne [1], [2], [3], [4]. Ostatecznie przeprowadzenie meta-analizy wyników uwzględnionych badań klinicznych było niemożliwe, ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania rozdział 18.4.). Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania bezpośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu i wynosiły 5 mg/dobę (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), podobnie jak zastosowane dawki lewocetyryzyny, które wynosiły również 5 mg/dobę (na podstawie ChPL Xyzal® [195]).

Wyniki bezpośredniego porównania desloratadyny stosowanej w dawce 5 mg/dobę względem **lewocetyryzyny** podawanej w dawce 5 mg/dobę w analizowanym wskazaniu **sa niejednoznaczne** tzn. część ocenianych punktów końcowych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (w przypadku większości istotnych klinicznie – pierwszorzędowych - punktów końcowych, jak i surogatów), a część wskazuje na przewagę lewocetyryzyny (w przypadku punktów końcowych stanowiących surogaty – drugorzędowe punkty końcowe lub w przypadku istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w badaniach, w których zastosowano próbę prowokacyjną, a więc w sytuacji, która nie do końca odzwierciedla skuteczność kliniczną w realnych warunkach narażenia na alergen) [1], [2], [3], [4].

Przeprowadzona analiza **wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami** (desloratadyna vs lewocetyryzyna) **w odniesieniu do takich punktów końcowych:**

- z zakresu skuteczności klinicznej jak: zmiana nasilenia łącznych objawów nosowych w czasie 24 godzin od podania leków (rTSS) [główny punkt końcowy badania; pierwszorzędowy], zmiany nasilenia niedrożności nosa w czasie 24 godzin od podania leków (okres obserwacji 24 godziny) [1]; zmiana szczytowego przepływu wdechowego przez nos (PNIF), zmiany stężenia IL-5, IL-8, eotaksyny oraz eozynofilów w wydzielinie błony śluzowej nosa (okres obserwacji wynoszący 24 godziny) [4]; ocena ogólnej satysfakcji pacjentów z efektów leczenia (okres obserwacji 2 dni) [2]; zmiany stężenia IL-4 w wydzielinie błony śluzowej nosa (okres obserwacji 2 tygodnie) [3],
- z zakresu profilu bezpieczeństwa jak ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, podrażnienia oczu, niestrawności, nudności, zmęczenia, alergii sezonowej, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, bólów zatok,

senność, napięciowych bólów głowy, senności/zmęczenia ocenianych łącznie oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (okres obserwacji wynoszący 7 dni) [2].

Wyniki porównania bezpośredniego wykazały, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg była istotnie bardziej skuteczna niż desloratadyna w dawce 5 mg ($p < 0,05$) w odniesieniu do takich punktów końcowych:

- z zakresu skuteczności klinicznej jak: redukcji nasilenia łącznych objawów nosowych i nienosowych (MSC) w okresie obserwacji wynoszącym 2 dni i jednoczesnej ekspozycji na działanie alergenów [główny punkt końcowy badania; pierwszorzędowy] [2]; redukcji nasilenia objawów nosowych (TSS) [główny punkt końcowy badania; pierwszorzędowy], redukcji nasilenia niedrożności nosa mierzonej za pomocą rynomanometru w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie [3]; różnica w zakresie stężenia alergenu podanego w donosowej próbie prowokacyjnej i potrzebnego do osiągnięcia progu dla istotnej różnicy pomiędzy grupami [główny punkt końcowy badania; drugorzędowy], redukcji: nasilenia łącznych objawów nosowych, natężenia kichania i wycieku wydzieliny błony śluzowej nosa w okresie 24 godzin po podaniu pojedynczych dawek analizowanych preparatów [4]³,
- z zakresu profilu bezpieczeństwa jak ryzyko wystąpienia bólu gardła i krtani (okres obserwacji 2 dni) [2].

Różne wyniki jakie raportowano w randomizowanych badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę i lewocetyryzynę związane były z ograniczeniami metod przeprowadzenia tych badań i analizy wyników: zastosowaniem pojedynczych dawek analizowanych preparatów ([1], [2], [4]), oceną efektów farmakodynamicznych lub klinicznych w bardzo krótkim okresie obserwacji wynoszącym 60 minut, kilka lub 24 godziny czy dwa dni od podania pojedynczych dawek leków ([1], [2], [4]), skorelowaniem podania dawki analizowanych preparatów z zastosowaniem próby prowokacyjnej (bezpośrednia ekspozycja na specyficzny alergen [2], [4]), a także pilotażowego charakteru jednego z badań (ze zredukowaną liczebnością próby, które cechuje się relatywnie niższą wiarygodnością niż duże, szczegółowo zaprojektowane badania kliniczne) o dłuższym okresie obserwacji (2 tygodnie) [3]. Wyniki badań, w których oceniano efekty farmakodynamiczne pojedynczych dawek desloratadyny oraz lewocetyryzyny w czasie kilku godzin od podania leków, szczególnie w przypadku jednoczesnego przeprowadzenia próby prowokacyjnej (a więc w krótkim okresie obserwacji) cechują się mniejszym stopniem wiarygodności niż badania przeprowadzone w populacji pacjentów narażonych na działanie alergenów w naturalnym środowisku przez dłuższy okres czasu i jednocześnie poddanych dłuższemu leczeniu za pomocą systematycznie stosowanych dawek leków przeciwhistaminowych; schemat taki pozwoliłby wyeliminować różnice w zakresie farmakokinetyki oraz metabolizmu desloratadyny oraz lewocetyryzyny, które potencjalnie wpływają na efekty farmakodynamiczne obserwowane w krótkim okresie po podaniu pojedynczych dawek leków; dodatkowo w czasie prób prowokacyjnych można czasami zastosować wyższe stężenia alergenów, histaminy tzn. wyższe niż takie jakie występowałyby fizjologicznie u danego pacjenta, stąd też wyniki takie nie odzwierciedlają rzeczywistej skuteczności leków przeciwhistaminowych; ponadto na co warto również zwrócić uwagę objawy wywołane są ekspozycją/próba prowokacyjną więc można podejrzewać, że pacjenci nie byli objawowi w momencie przyjmowania pojedynczych leków, a związek z istotnymi klinicznymi punktami np. poprawą funkcjonowania pacjentów/jakości życia nie ma tu miejsca. Dodatkowo w przypadku uwzględnionych badań klinicznych z krótkim okresem obserwacji zmiany nasilenia objawów nosowych w wyniku zastosowania leków przeciwhistaminowych ocenia się tylko we wczesnej fazie relacji alergicznej wywołanej próbą, a w praktyce klinicznej ekspozycja na naturalne alergeny jest sezonowa/stała, a leki przeciwhistaminowe stosuje się w sposób dłuższy/ciągły. Ponadto, różnice w niektórych raportowanych punktach końcowych pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną mogą wynikać z szybszego efektu przeciwhistaminowego lewocetyryzyny w odniesieniu do desloratadyny, co związane jest ze zidentyfikowanymi różnicami pomiędzy tymi lekami w zakresie właściwości farmakokinetycznych; lewocetyryzyna szybciej osiąga stałe stężenie w surowicy krwi i jest wolniej metabolizowana niż desloratadyna [117].

³ należy jednak podkreślić, że nie zidentyfikowano żadnych doniesień naukowych świadczących o wpływie tych punktów końcowych na przeżycie czy jakość życia pacjentów.

Przewlekłe (całoroczne) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do loratadyny (porównanie pośrednie)

W związku z brakiem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z loratadyną w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Okazało się, że jedynym możliwym do wykorzystania komparatorem wspólnym jest placebo, zatem rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez placebo na podstawie badań: [5], [33]-[35], [36], [37], [38] (desloratadyna vs placebo) oraz [47] (loratadyna placebo). Ostatecznie w ramach porównania pośredniego uwzględniono wyniki opisane w referencjach: [33], [36], [37], [38] oraz [47] (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania rozdział 18.4.). Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu i wynosiły 5 mg/dobę (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), analogicznie jak dawki loratadyny, które wynosiły 10 mg/dobę (na podstawie ChPL Claritine® [193]).

W porównaniu pośrednim (przez placebo) **desloratadyny** podawanej w dawce 5 mg/dobę **względem loratadyny** stosowanej w dawce 10 mg/dobę **wyniki przeprowadzonej analizy wykazały brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie w odniesieniu do zdecydowanej większości punktów końcowych:**

- **z zakresu skuteczności klinicznej:** zmiany nasilenia świądu nosa (oceniane w skali 4-stopniowej) [33] vs [47],
- **z zakresu profilu bezpieczeństwa** – ryzyko wystąpienia: bólów głowy [33], [36], [37], [38] vs [47], senności [33] vs [47], suchości w jamie ustnej [37] vs [47] lub zmęczenia [33] vs [47].

Istotne statystycznie różnice na korzyść loratadyny wykazano jedynie w przypadku punktu końcowego: zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniane w skali 4-stopniowej [33] vs [47] oraz ryzyka wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia ([33], [37], [38] vs [47]). Co istotne, w ramach porównania punktu końcowego: rezygnacja z badania z powodu niepowodzenia leczenia w przypadku desloratadyny uwzględniono 3 badania kliniczne z okresem obserwacji/leczenia wynoszącym 4 tygodnie, a po stronie loratadyny tylko 1 badanie kliniczne z krótszym okresem obserwacji – 3 tygodnie, co również mogło wpłynąć na wynik porównania dla tego punktu końcowego – dłuższy okres obserwacji w przypadku desloratadyny mógł predysponować do wyższego odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia. Dodatkowo, w badaniu dla desloratadyny analizowano populację pacjentów o bardziej nasilonych objawach przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa niż w badaniu dotyczącym loratadyny, co prawdopodobnie mogło wpłynąć na oszacowanie wyników porównania pośredniego w odniesieniu do zmian nasilenia niedrożności nosa, który to objaw najtrudniej poddaje się leczeniu preparatami przeciwhistaminowymi spośród wszystkich innych objawów nosowych.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do cetyryzyny (porównanie bezpośrednie i pośrednie)

W trakcie przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą) umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego, jak i pośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym na obecnym poziomie dowodów naukowych nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania efektów klinicznych zastosowania desloratadyny względem cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do lewocetyryzyny (porównanie bezpośrednie)

Oceny efektów klinicznych stosowania desloratadyny w dawce 5 mg/dobę w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny w dawce 5 mg/dobę dokonano w oparciu o 3 randomizowane badania [5], [6], [7]. Ostatecznie przeprowadzenie meta-analizy wyników uwzględnionych badań klinicznych było przeciwwskazane, ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania rozdział 18.4.). Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania bezpośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu i wynosiły 5

mg/dobę (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), podobnie jak zastosowane dawki lewocetyryzyny, które wynosiły również 5 mg/dobę (na podstawie ChPL Xyzal® [195]).

Wyniki bezpośredniego porównania desloratadyny stosowanej w dawce 5 mg/dobę względem **lewocetyryzyny** podawanej w dawce 5 mg/dobę na podstawie danych z **badan długoterminowych** (okres obserwacji 4 tygodnie [5], [6]), **jak i krótkiego badania przeprowadzonego wraz z jednoczesną próbą prowokacyjną** (okres obserwacji 60 minut po wykonanej próbie prowokacyjnej [7]) **wskazały na brak istotnych statystycznie** różnic pomiędzy analizowanymi substancjami w zakresie takich punktów końcowych jak: redukcji nasilenia łącznych objawów nosowych (TSS) oraz redukcji nasilenia indywidualnych objawów nosowych, zmiany stężenia IL-4 w wydzielinie błony śluzowej nosa [5]; redukcji nasilenia łącznych objawów nosowych i ocznych (TSS), zmiany stężenia IL-6 w wydzielinie błony śluzowej nosa [6]; zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nosa (ocena drożności nosa) w czasie 60 minut po podaniu pojedynczych dawek leków i wykonaniu donosowej próby próbie prowokacyjnej [7].

Wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego bez randomizacji wskazały na **istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: sedacji/ senności, jak również senności/ sedacji i innych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy w wyniku stosowania desloratadyny** w porównaniu do przyjmowania lewocetyryzyny ($p < 0,05$) w okresie pierwszych 30 dni leczenia [8], należy jednak pamiętać, że wyniki badania obserwacyjnego cechują się obniżoną wiarygodnością.

Pokrzywka

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do loratadyny (porównanie pośrednie)

W związku z brakiem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z loratadyną w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa potencjalne komparatory wspólne, które mogą zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego: placebo oraz lewocetyryzyna. Zatem, w przypadku populacji pacjentów z pokrzywką rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez: placebo na podstawie badań: [39], [40], [41]-[42], [43], [44], [45] (desloratadyna vs placebo) oraz [52] (loratadyna vs placebo) lub lewocetyryzynie na podstawie badań: [10], [11]-[12], [13] (desloratadyna vs lewocetyryzyna) oraz [53] (loratadyna vs lewocetyryzyna). Ostatecznie w ramach porównania pośredniego uwzględniono wyniki opisane w badaniach: dla placebo jako wspólnego komparatora [39], [40], [42] oraz [52]; dla lewocetyryzyny jako wspólnego komparatora [11]-[12] oraz [53] (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania rozdział 18.4.). Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu i wynosiły 5 mg/dobę (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), analogicznie jak dawki loratadyny, które wynosiły 10 mg/dobę (na podstawie ChPL Claritine® [193]).

Przeprowadzone porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę oraz **loratadyną** podawaną w dawce 10 mg/dobę w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni w odniesieniu do punktów końcowych:

- z zakresu skuteczności klinicznej: ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/niepowodzenia leczenia [39], [40], [42] vs [52],
- z zakresu profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych [39], [40], [42] vs [52], bólów głowy [39], [40] vs [52], nudności [39] vs [52] lub zmęczenia [40] vs [52], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [39], [40], [42] vs [52].

Ze względu na brak identycznie zdefiniowanych i ocenianych punktów końcowych w badaniach [11]-[12] (desloratadyna vs lewocetyryzyna) oraz [53] (loratadyna vs lewocetyryzyna) ostatecznie odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego z zakresu skuteczności klinicznej z wykorzystaniem lewocetyryzyny jako komparatora wspólnego. Porównanie pośrednie profilu

bezpieczeństwa desloratadyny i loratadyny wykazało brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, senności, bólów głowy lub suchości w jamie ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [11]-[12] vs [53].

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do cetyryzyny (porównanie pośrednie)

W związku z brakiem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jeden potencjalny komparator wspólny, które może zostać wykorzystany w ramach porównania pośredniego: placebo. Rozważano zatem możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez placebo na podstawie badań: [39], [40], [41]-[42], [43], [44], [45] (desloratadyna vs placebo) oraz [59], [60] (cetyryzyna vs placebo). Ostatecznie w ramach porównania pośredniego uwzględniono wyniki opisane w referencjach: [39], [40], [42] oraz [59], [60] (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania rozdział 18.4.). Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu i wynosiły 5 mg/dobę (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), analogicznie jak dawki cetyryzyny, które wynosiły 10 mg/dobę (na podstawie ChPL Zyrtec® [194]).

Przeprowadzone porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę oraz cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych:

- z zakresu skuteczności klinicznej: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ niepowodzenia leczenia [39], [40], [42] vs [59]; ogólnej poprawy w ocenie lekarzy definiowanej jako ustąpienie ogólnych objawów pokrzywki [39], [42] vs [59],
- z zakresu profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych [39], [40], [42] vs [59], bólów głowy [39], [40] vs [59], suchości w jamie ustnej [39] vs [59] lub zmęczenia [40] vs [59], rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych [39], [40], [42] vs [59], [60].

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do lewocetyryzyny (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką: [10] lub z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną: [11]-[12], [13] (abstrakt). Ostatecznie przeprowadzenie meta-analizy wyników uwzględnionych badań klinicznych było niemożliwe, ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania rozdział 18.4.). Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania bezpośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu i wynosiły 5 mg/dobę (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), podobnie jak zastosowane dawki lewocetyryzyny, które wynosiły również 5 mg/dobę (na podstawie ChPL Xyzal® [195]).

Wyniki bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką nie są jednoznaczne tj. część ocenianych punktów końcowych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (w przypadku większości istotnych klinicznie – pierwszorzędowych - punktów końcowych, jak i surogatów), a część wskazuje na przewagę lewocetyryzyny lub desloratadyny [10], [11]-[12], [13].

W ramach przeprowadzonego porównania bezpośredniego desloratadyny i lewocetyryzyny wykazano, **brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami** w odniesieniu do takich punktów końcowych:

- z zakresu skuteczności klinicznej jak: wystąpienia ponad 50% poprawy w zakresie odczucia komfortu ocenianego w skali VAS (okres obserwacji 1 tydzień; dawki leków wynosiły 5, 10, 20 mg/dobę) [10]; łączna ocena zmian jakości życia w skali DLQI (okres obserwacji 1 tydzień) [11]-[12]; zmiany liczby bąbli w skali 4-stopniowej, zmiany wielkości bąbli w skali 4-

- stopniowej, ogólna ocena zadowolenia pacjentów z efektów leczenia w skali DLQI (wskaźnik jakości życia), ogólna ocena zadowolenia lekarzy z efektów leczenia w skali DLQI (wskaźnik jakości życia), łączna ocena zmian jakości życia w skali DLQI, zadowolenie pacjentów z efektów leczenia w skali VAS, brak wpływu objawów na sen w czasie 4 tygodni, stosowanie się do zaleceń lekarskich w 80-120% (wysoki ang. *compliance*) (okres obserwacji 4 tygodnie) [11]-[12],
- z zakresu profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych (okres obserwacji 4 tygodnie; dawki leków wynosiły 5, 10, 20 mg/dobę) [10]; jakichkolwiek działań niepożądanych, co najmniej 1 działania niepożądanego będącego przyczyną wycofania z badania, suchości w jamie ustnej, zmęczenia, bólów głowy (okres obserwacji 4 tygodnie) [11]-[12]; sedacji/senności ocenianej w skalach: ESS, SSS (okres obserwacji 6 tygodni) [13].

W badaniu [11]-[12] raportowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść desloratadyny odnośnie mniejszego ryzyka wystąpienia senności. Dodatkowo w badaniu [13] (opisano na podstawie abstraktu; niższa wartość dowodów) wskazano istotną statystycznie różnicę **na korzyść desloratadyny** w zakresie ryzyka wystąpienia sedacji/senności ocenianej w skali VAS okres obserwacji 6 tygodni) [13].

Istotną statystycznie różnicę na korzyść lewocetyryzyny wykazano w przypadku: zmiany nasilenia oraz czasu trwania świądu w skali 4-stopniowej, łącznej oceny nasilenia CIU (łącznie dla nasilenia świądu oraz liczby bąbli pokrzywkowych) – złożony punkt końcowy [11]-[12], odpowiedzi na zastosowane leczenie w skali 0-5 (1 - całkowite ustąpienie objawów; 5 - niepowodzenie leczenia)⁴ [13]. Warto podkreślić, że w przypadku złożonego punktu końcowego (łączna ocena nasilenia CIU) łączna liczba chorych, u których wystąpił taki punkt końcowy będzie większa niż oddzielne liczby chorych z poszczególnych składowych tego punktu końcowego; analiza złożonego punktu końcowego zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami; co istotne wynik dotyczący liczby bąbli pokrzywkowych, stanowiący składową analizowanego złożonego punktu końcowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą desloratadynę i lewocetyryzynę). Ponadto, nie jednoznaczność wnioskowania można tłumaczyć następującymi kwestiami: w badaniu [10] uwzględniono populację pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji; najbardziej istotną obserwacją z badania [10] jest wykazanie, że **nawet 4-krotne zwiększenie standardowych dawek desloratadyny lub lewocetyryzyny (5 mg/dobę) wiąże się z polepszeniem kontroli objawów przewlekłej pokrzywki bez jednoczesnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych**; w badaniu klinicznym [11]-[12] wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak zmiana jakości życia (ogólnie), jak i stopień satysfakcji z efektów zastosowanego leczenia w ocenie pacjentów oraz lekarzy, pomimo, że analiza zmian nasilenia i czasu utrzymywania się świądu skóry wskazała na istnienie istotnej różnicy na korzyść stosowania lewocetyryzyny; badanie [13] zostało opisane jedynie na podstawie abstraktu co powoduje, że wnioskowanie w oparciu o przedstawione wyniki jest ograniczone.

Inne randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej desloratadyny

Wyniki badania [9] dostępnego w postaci abstraktu, w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne zastosowania desloratadyny oraz cetyryzyny u pacjentów z atopią **wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi preparatami** w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia indukowanych zmian pokrzywkowych tj. bąbli oraz rumienia ($p > 0,05$).

W randomizowanym badaniu klinicznym [14], w którym zastosowano desloratadynę lub lewocetyryzynę u pacjentów z atopią, poddanych jednocześnie próbom prowokacyjnym obserwowano, że oba preparaty wykazują istotnie silniejszy od placebo efekt supresyjny na działanie histaminy w obrębie skóry po upływie 12 oraz 24 godzin od podania pojedynczej, standardowej dawki leku (dla każdego z leków – 5 mg), co wskazuje także na ich potencjalne działanie przeciwzapalne. W randomizowanym badaniu

⁴ należy jednak podkreślić, że nie zidentyfikowano żadnych doniesień naukowych świadczących o wpływie tych punktów końcowych na przeżycie czy jakość życia pacjentów.

[15]-[16] pomiędzy desloratadyną stosowaną w dawce 5 mg/dobę a lewocetyryzyną stosowaną w dawce 5 mg/dobę przez okres 8 dni **nie raportowano istotnych statystycznie różnic** w zakresie wykazywanego efektu przeciwhistaminowego w odniesieniu do indukowanych zmian skórnych, takich jak bąble pokrzywkowe lub rumień, a także w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono także wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w różnych schematach lub o różnych porach doby [62], [63]-[64]. W badaniu [62] wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie dobowej skuteczności klinicznej desloratadyny przyjmowanej w godzinach porannych lub stosowanej w godzinach wieczornych co sugeruje, że przeciwhistaminowy efekt działania desloratadyny utrzymuje się na stałym poziomie przez całą dobę i nie podlega wpływom czynników modulujących o dobowym rytmie aktywności. Z kolei, wyniki badania [63]-[64] wykazały, że stosowanie desloratadyny w sposób ciągły tj. codziennie w stałej dawce wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w porównaniu ze sporadycznym przyjmowaniem leku tj. tylko po wystąpieniu objawów.

Badania o niższe wiarygodności

W oparciu o wyniki odnalezionych badań klinicznych o niższej wiarygodności [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], w tym retrospektywnego badania kohortowego oraz dużych, obserwacyjnych badań post-marketingowych bez grupy kontrolnej **należy wnioskować o wysokiej skuteczności klinicznej desloratadyny mierzonej nie tylko zmniejszeniem nasilenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką, ale także poprawą jakości życia pacjentów w związku z niwelowaniem wpływu objawów alergicznych na codzienną aktywność i jakość snu.** Obserwacje z badań post-marketingowych wskazują, że **desloratadyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów także w długoterminowym leczeniu**, a więc charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Nie raportowano żadnych nowych, ani niespodziewanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem desloratadyny w populacji pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania desloratadyny

W oparciu o dane przedstawione w publikacjach wykorzystanych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [96]-[114] **należy wnioskować o dobrym, akceptowanym profilu bezpieczeństwa desloratadyny.** Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® [96] oraz Aerius® [97], streszczeniu EPAR dla ogółu społeczeństwa [98] oraz ulotkach informacyjnych opracowanych przez FDA [99]-[101] oparte są na wynikach wszystkich dostępnych badań farmakokinetycznych oraz klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w analizowanych wskazaniach. Wyniki kontrolowanych badań klinicznych wykazały, że **stosowanie desloratadyny w standardowej dawce wynoszącej 5 mg/dobę wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w stopniu porównywalnym do stosowania placebo.** Z kolei, wyniki badań farmakokinetycznych wykazały, że **desloratadyna nie powoduje istotnych klinicznie interakcji z lekami, pożywieniem, sokiem grejpfrutowym i alkoholem, ponadto nie wpływa na prawidłową pracę serca.** Ze względu na nieprzenikanie przez barierę krew-mózg **nie powoduje sedacji oraz nie upośledza aktywności psychomotorycznej**, co wykazano w badaniach z udziałem zarówno zdrowych ochotników, jak i pacjentów ze schorzeniami alergicznymi.

Opracowania (badania) wtórne

Wnioski z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych [115]-[146] opartych na wynikach wiarygodnych badań klinicznych, jak i badań przedklinicznych wskazują, że **desloratadyna jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilem bezpieczeństwa, a więc optymalnej efektywności klinicznej, także w stopniu porównywalnym do innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, co jest zbieżne z wynikami i wnioskami z bieżącej analizy klinicznej.** Podsumowując, właściwości farmakologiczne desloratadyny, w tym także wykazywane dodatkowe efekty przeciwwzapalne oraz długi okres aktywności przeciwhistaminowej umożliwiające wygodny sposób stosowanie preparatu (raz na

dobę) zapewnia jednocześnie dobrą tolerancję terapii oraz optymalną kontrolę objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

Wnioski z analizy klinicznej

W oparciu o wyniki badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych przedstawionych w niniejszej analizie klinicznej należy wnioskować, że **desloratadyna wykazuje wysoką skuteczność kliniczną w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym) oraz przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną mierzoną redukcją nasilenia objawów nosowych/ ocznych lub skórnych, a także poprawą jakości życia pacjentów w wieku ≥ 12 roku życia.**

Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki z przeprowadzonych porównań pośrednich (desloratadyna vs loratadyna lub cetyryzyna), jak i bezpośrednich (desloratadyna vs lewocetyryzyna) w zakresie oceny efektywności klinicznej należy interpretować z ostrożnością przy uwzględnieniu wszystkich ograniczeń wynikających zarówno z metody samego porównania pośredniego, jak i metod przeprowadzenia poszczególnych badań klinicznych uwzględnionych w ramach poszczególnych porównań (m.in. krótki okres obserwacji, zastosowanie pojedynczych dawek analizowanych preparatów lub skorelowanie leczenia z próbami prowokacyjnymi), a także charakteru analizowanych punktów końcowych (złożone punkty końcowe, surogaty) [porównaj rozdz. 14.]. Ponadto, należy również podkreślić, że przeprowadzenie szerszej analizy skuteczności klinicznej w ramach porównań pośrednich desloratadyny względem loratadyny lub cetyryzyny było niemożliwe głównie ze względu na brak oceny identycznie zdefiniowanych punktów końcowych lub brak możliwości wyekstrahowania z uwzględnionych badań klinicznych niezbędnych danych liczbowych.

Utrudnienia związane z oceną efektywności klinicznej analizowanych preparatów zostały również podkreślone w stanowisku Rady Konsultacyjnej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczącym współfinansowania desloratadyny w tabletkach (produkt leczniczy Aerius®) ze środków publicznych. W Stanowisku tym zwrócono uwagę na brak wiarygodnych dowodów wskazujących na istotną przewagę któregoś z leków w zakresie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa. Mając to na uwadze **Rada Konsultacyjna przy AOTM, rekomenduje finansowanie ze środków publicznych desloratadyny w tabletkach w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych** [224].

Mimo ograniczeń związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego badanego preparatu z innymi lekami przeciwhistaminowymi drugiej generacji, takimi jak loratadyna oraz cetyryzyna oraz ograniczeń wynikających z metod przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania desloratadyny z lewocetyryzyną można wnioskować o zniżonej skuteczności klinicznej analizowanych preparatów. **W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyna okazała się być preparatem dobrze tolerowanym przez pacjentów oraz o niskim potencjale wywoływania sedacji oraz innych działań niepożądanych obserwowanych w przypadku stosowania leków przeciwhistaminowych starszej generacji i wynikających z braku selektywności do receptorów H1.** Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych było porównywalne w populacjach pacjentów poddanych leczeniu desloratadyną, jak i wśród pacjentów otrzymujących loratadynę, cetyryzynę lub lewocetyryzynę. Co istotne, **profil bezpieczeństwa desloratadyny był zbliżony do placebo, co dodatkowo zwiększa współczynnik korzyści do ryzyka w przypadku stosowania analizowanego preparatu w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.**

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

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

2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 [196], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [197] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [198].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

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

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

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

2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [196], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych) projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- Health Canada.

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

przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 15.01.2013 – 18.01.2013 (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

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

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

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

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

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 15.01.2013 – 18.01.2013 (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

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

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniem do stosowania analizowanego produktu leczniczego [96]); dodatkowo uwzględniono również badania kliniczne odnoszące się do pacjentów z atopią (ogółem), w których bezpośrednio porównywano interwencję wnioskowaną z wybranymi komparatorami,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna; tabletki),
- (C) komparatory (ang. *comparison*) – loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna (refundowane technologie opcjonalne),
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne (skuteczność kliniczna mierzona: zmianą nasilenia poszczególnych objawów nosowych i objawów pozanosowych, zmianą

ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu – w przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz zmianą ogólnego wskaźnika nasilenia objawów uwzględniającego m.in.: nasilenie świądu, liczbę bąbli, wielkość bąbli, wielkość największego bąbla – w przypadku pokrzywki, a także w obu schorzeniach: zmianą jakości życia, wpływem na codzienną aktywność i sen oraz zmianą ogólnego, subiektywnego nasilenia schorzenia i globalnej satysfakcji z leczenia w skali VAS; w ramach oceny profilu bezpieczeństwa terapii analizowano: ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, a także zmiany parametrów laboratoryjnych i zmiany w elektrokardiogramie,

- (S) rodzaj badań klinicznych (*ang. study*) - randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowili pacjenci (zarówno młodzież powyżej 12 roku życia, jak i dorośli) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub z pokrzywką; dodatkowo uwzględniono również badania kliniczne odnoszące się do pacjentów z atopią (ogółem), w których bezpośrednio porównywano interwencję wnioskowaną z wybranymi komparatorami,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) względem wybranych komparatorów: loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny w analizowanych wskazaniach,
- w przypadku braku badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) z wybranymi refundowanymi technologiami opcjonalnymi do analizy włączono badania bezpośrednio porównujące zastosowanie desloratadyny z komparatorem wspólnym dla badań dotyczących podawania loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny w analizowanych wskazaniach klinicznych (porównanie pośrednie); jeśli przeprowadzenie porównania pośredniego również nie będzie możliwe planowano przeprowadzenie porównania mającego na celu przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do wnioskowanej technologii oraz refundowanych technologii opcjonalnych w analizowanych wskazaniach - postępowanie zgodne z zapisem Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [198],
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, badania bez grupy kontrolnej, obserwacyjne),

- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

2.6. Selekcja informacji

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

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

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

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Dodatkowo, jeśli przeprowadzenie porównania bezpośredniego i pośredniego technologii wnioskowanej oraz refundowanych technologii opcjonalnych w analizowanych wskazaniach nie będzie możliwe założono, że zostanie przeprowadzone porównanie odrębnych badań klinicznych dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w analizowanych wskazaniach; podejście zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [198].

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne).

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

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

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTM [196].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

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

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

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

Badania przeprowadzone bez randomizacji opisano za pomocą skali NOS służącej do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych rekomendowanej przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecanej przez wytyczne AOTM z kwietnia 2009 roku [196]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności

badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

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

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

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

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

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

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

1. Dane jakościowe:

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

2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,

- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

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

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [199].

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

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) w przypadku meta-analizy wyników lub wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) w przypadku wystąpienia

wyniku w pojedynczym badaniu z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p . We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/MD/WMD oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p<0,05$).

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

2.9.2. Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)

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

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

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

W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p\geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p<0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p<0,1$),

przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*. Wyniki meta-analizy w analizie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (ang. *forest plot*).

W przypadku braku typowych danych, umożliwiających przeprowadzenie meta-analizy dla punktów końcowych ciągłych (średnia, odchylenie standardowe), z danych zagregowanych (wartości SE, 95% CI) wyznaczano brakujące wartości. W odniesieniu do zmiennych ciągłych przeprowadzano łączną kumulację wartości danego parametru po zakończeniu badania oraz zmiany tego parametru w stosunku do wartości wyjściowych zgodnie z zasadami przyjętymi przez *Cochrane Collaboration* [197].

2.9.3. Porównanie pośrednie

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*), posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [201], [202], [203]-[206].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności porównania pośredniego [201], [202], większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy o tym, że wyniki takiego porównania w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej interwencji medycznych [203]-[206]. Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych, dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

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

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

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

, gdzie:

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

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

2.9.4. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – desloratadyna (tabletki) z wybranymi komparatorami (refundowane technologie opcjonalne) – loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna w analizowanych wskazaniach, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz refundowanych technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [198]).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowe omówienie analizowanych problemów decyzyjnych (alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz pokrzywki), pod względem informacji m.in. z zakresu: patomechanizmu, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatorów oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnych sposobów postępowania (komparatorów) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [200].

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

(P) Populacja pacjentów (ang. *population*): chorzy z alergicznym (okresowym lub przewlekłym) zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania analizowanego produktu leczniczego [96]).

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

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – refundowane technologie opcjonalne: loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna. Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (desloratadyna; tabletki), a wybranym komparatorem przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora w analizowanym wskazaniu. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [198]. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby.

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

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

- zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu (ang. *Total Symptom Score; TSS*),
- *w pokrzywce (skuteczność kliniczna):*
 - zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: nasilenie świądu, liczbę bąbli, wielkość bąbli, wielkość największego bąbla (ang. *Total Symptom Score; TSS*),
- *w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa lub pokrzywce (skuteczność kliniczna):*
 - zmiany jakości życia,
 - wpływ na codzienną aktywność i sen,
 - zmiany ogólnego nasilenia schorzenia i globalna satysfakcja z leczenia oceniane w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*),
- *w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa lub pokrzywce (profil bezpieczeństwa), ryzyko wystąpienia:*
 - jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zmian parametrów laboratoryjnych i zmian w elektrokardiogramie.

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

4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

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

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

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W ramach przeprowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano badania kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie desloratadyny z lewocetyryzyną:

- 4 randomizowane badania kliniczne dotyczące pacjentów z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [1], [2], [3], [4],
- 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [5], [6], [7],
- 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące pacjentów z przewlekłą pokrzywką [10], [11]-[12], [13],
- 2 randomizowane badania kliniczne, oceniające wpływ obu leków na zmniejszenie nasilenia alergicznych zmian skórnych u pacjentów z atopią (ogółem) [14], [15]-[16],
- 1 retrospektywne badanie kliniczne, oceniające wpływ obu leków na ryzyko wystąpienia senności/sedacji w czasie pierwszego miesiąca leczenia [8].

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

Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównywano wpływ desloratadyny oraz cetyryzyny na zmniejszenie nasilenia zmian skórnych (bąbli i rumienia) indukowanych bezpośrednim działaniem histaminy i specyficznego alergenu u pacjentów z atopią (ogółem) [9]. Badanie to opisano w formie abstraktu - nie odnaleziono pełnego tekstu badania.

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

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

- w populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa:
 - 16 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę z placebo ([3], [17]-[18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32]),
 - 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące loratadynę z placebo ([48], [49], [50], [51]),
 - 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące cetyryzynę z placebo ([54], [55], [56], [57]),
 - 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące desloratadynę z feksofenadyną ([30], [46]),
 - 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące loratadynę z feksofenadyną ([50], [51]),
 - 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące cetyryzynę z feksofenadyną ([57], [58]),
 - 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące desloratadynę z bilastyną ([31]),
 - 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące cetyryzynę z bilastyną ([56]),
- w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa:
 - 5 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę z placebo ([5], [33]-[35], [36], [37], [38]),
 - 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące loratadynę z placebo ([47]),
- w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną:
 - 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę z placebo ([39], [40], [41]-[42], [43], [44], [45]),
 - 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące loratadynę z placebo ([52]),

- 3 zidentyfikowane wcześniej badania kliniczne bezpośrednio porównujące desloratadynę z lewocetyryzyną ([10], [11]-[12], [13]),
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące loratadynę z lewocetyryzyną ([53]),
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące desloratadynę z feksofenadyną ([44]),
- 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące cetyryzynę z placebo ([59], [60], [61]).

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

- 2 randomizowane badania kliniczne, w których porównywano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w różnych schematach [62], [63]-[64],
- badania nieopublikowane [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85],
- badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne, post-marketingowe lub przeprowadzone bez grupy kontrolnej), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania desloratadyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, a także u pacjentów z atopią [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95],
- publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [96] (informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa[®]), [97] (informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Aerius[®]), [98] (streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Aerius[®]), [99]-[101] (informacje odnalezione na stronie internetowej *Food and Drug Administration (FDA)*), [102] (informacje odnalezione na stronie internetowej *Health Canada*), [103]-[109] (badania kliniczne, które nie spełniły wstępnych kryteriów włączenia do niniejszej analizy z względu na: nieadekwatny komparator lub brak możliwości uwzględnienia badania jako potencjalnie przydatnego do porównania pośredniego), [110]-[114] (wyniki i wnioski z opracowań (badań) wtórnych dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny),
- opracowania (badania) wtórne, z których: 11 dotyczyło zastosowania desloratadyny i innych leków przeciwhistaminowych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [115]-[125], 8 dotyczyło zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w leczeniu pokrzywki [126]-[133], a 13 publikacji odnosiło się do ogólnych efektów działania desloratadyny i innych leków przeciwhistaminowych w chorobach alergicznych i ich skuteczności u pacjentów z atopią [134]-[146].

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

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

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, badań nieopublikowanych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) dotyczących stosowania desloratadyny (tabletki) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Zastosowane badania [nr ref.]
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	Desloratadyna vs loratadyna	bezpośrednie	-	Brak badań klinicznych.
	Desloratadyna vs cetyryzyna			Atopia (ogółem): [9] (abstrakt)
	Desloratadyna vs lewocetyryzyna			IAR: [1], [2], [3], [4], PAR: [5], [6], [7], CU: [10], [11]-[12], [13], Atopia (ogółem): [14], [15]-[16]
Nierandomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	Desloratadyna vs loratadyna	bezpośrednie	-	Brak badań klinicznych.
	Desloratadyna vs cetyryzyna			Brak badań klinicznych.
	Desloratadyna vs lewocetyryzyna			Atopia (ogółem): [8]
Badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego				
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	Desloratadyna vs loratadyna	pośrednie	placebo	IAR: desloratadyna: [3], [17]-[18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32] loratadyna: [48], [49], [50], [51]
				PAR: desloratadyna: [5], [33]-[35], [36], [37], [38], loratadyna: [47]
			CU: desloratadyna: [39], [40], [41]-[42], [43], [44], [45]; loratadyna: [52]	
			feksofenadyna	IAR: desloratadyna: [30], [46]; loratadyna: [50], [51]
	lewocetyryzyna	CU: desloratadyna: [10], [11]-[12], [13]; loratadyna: [53]		
	Desloratadyna vs cetyryzyna	pośrednie	placebo	IAR: desloratadyna: [3], [17]-[18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32] cetyryzyna: [54], [55], [56], [57]
				CU: desloratadyna: [39], [40], [41]-[42], [43], [44], [45]; cetyryzyna: [59], [60], [61]
			feksofenadyna	IAR: desloratadyna: [30], [46]; cetyryzyna: [57], [58]
bilastyna			IAR: desloratadyna: [31]; cetyryzyna: [56]	
Pozostałe publikacje dotyczące interwencji wnioskowanej włączone do analizy klinicznej				
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	Desloratadyna vs desloratadyna (różne schematy podania)	bezpośrednie	-	IAR: [62], CU: [63]-[64]
Badania nieopublikowane	Desloratadyna	bezpośrednie/ brak grupy kontrolnej	-	IAR: [65], [69], [70], [71], [72], [73], [77], [78], [79], [81], [83], [84], [85] ANN: [80], [82], CU: [66], [67], [68], [74], [75], [76]
Badania o niższej wiarygodności	Desloratadyna	-	-	IAR: [87], [88], PAR: [89], [90],

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

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



				CU: [91], [92], [93], atopia (ogółem): [86], [94], [95]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	Desloratadyna	-	-	EMA: [96]-[98] FDA: [99]-[101], <i>Health Canada</i> : [102], pierwotne badania kliniczne: [103]-[109], opracowania (badania) wtórne: [110]-[114]
Opracowania wtórne (badania wtórne)	Desloratadyna	-	-	ANN: [115]-[125]; CU: [126]-[133]; alergia (ogólnie): [134]-[146]

IAR – okresowe (sezonowe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; PAR - przewlekłe (całoroczne) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa;
CU – przewlekła pokrzywka; ANN – alergiczny nieżyt nosa (alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

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

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

Tabela 2. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami (lewocetyryzyna, cetyryzyna) oraz badań porównujących różny schemat podawania desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS [^]	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Randomizowane badania kliniczne: desloratadyna vs lewocetyryzyna							
Okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Passalacqua 2004 [1]	IIA	brak danych	5	Ośrodek kliniczny we Włoszech	Associazione Ricerca Malattie Immunologiche e Allergiche	<i>non-inferiority</i>	tak
Day 2004 [2]	IIA	III-V 2002	4	Ośrodek kliniczny w Kanadzie	UCB Pharma	<i>non-inferiority</i>	tak
Ciprandi 2004 [3]	IIA	brak danych	3	Ośrodki kliniczne we Włoszech	brak danych	<i>non-inferiority</i>	tak
Deruaz 2004 [4]	IIA	brak danych	4	Ośrodek kliniczny w Szwajcarii	Fondation pour la recherche en immunologie, Switzerland	<i>non-inferiority</i>	tak
Przewlekłe (całoroczne), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Ciprandi 2005 [5]	IIA	brak danych	3	Ośrodek kliniczny we Włoszech	brak danych	<i>non-inferiority</i>	tak
Bocşan 2011 [6]	IIA	brak danych	2	Ośrodek kliniczny w Rumunii	brak danych	<i>non-inferiority</i>	tak
Lee 2004 [7]	IIA	brak danych	3	Ośrodek kliniczny w Wielkiej Brytani	University of Dundee	<i>non-inferiority</i>	tak
Przewlekła pokrzywka idiopatyczna							
Staevska 2010 [10]	IIA	brak danych	4	Ośrodek kliniczny w Bułgarii	UCB Pharma	<i>non-inferiority</i>	tak
Potter 2009 [11], NCT00264303 [12]	IIA	brak danych	5	Ośrodki kliniczne na świecie	UCB S.A. Brussels, Belgium. P.C	<i>non-inferiority</i>	tak
Hong 2010 [13] [abstrakt]	IIA	brak danych	na	Ośrodki kliniczne w Tajwanie	Lotus Pharmaceutical, Taipei, Taiwan.	<i>non-inferiority</i>	nie
Alergia (zmiany skórne)							
Frossard 2008 [14]	IIA	brak danych	3	Ośrodek kliniczny we Francji	UCB, Belgium	<i>non-inferiority</i>	tak
Devillier 2008 [15] [abstrakt], NCT00359138 [16]	IIA	brak danych	na	Ośrodek kliniczny we Francji	Schering-Plough	<i>non-inferiority</i>	nie

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

Randomizowane badania kliniczne: desloratadyna vs cetyryzyna							
Alergia (zmiany skórne)							
Sukkul 2007 [9] [abstrakt]	IIA	brak danych	na	Ośrodek kliniczny w Tajlandii	Chulalongkorn University	<i>non-inferiority</i>	nie
Badanie kliniczne o niższej wiarygodności (retrospektywne): desloratadyna vs lewocetyryzyna							
Alergia (głównie alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa)							
Layton 2006 [8]	IIIC	2001	wysoka ocena w skali NOS	Ośrodki kliniczne w Wielkiej Brytanii	Schering Plough	<i>non-inferiority</i>	tak
Randomizowane badania kliniczne porównujące różne schematy podawania desloratadyny							
Okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Haye 2005 [62]	IIA	brak danych	2	Ośrodki kliniczne w Norwegii i Szwecji	Schering-Plough	<i>non-inferiority</i>	tak
Przewlekła pokrzywka idiopatyczna							
Grob 2009 [63], [64]	IIA	brak danych	4	35 ośrodków klinicznych we Francji	Schering-Plough	<i>non-inferiority</i>	tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. ** w badaniu w obu grupach podawano dodatkowo montelukast. na - niemożliwe do szacowania. ^ocena w skali Jadad dotyczy badań RCT, ocena w skali NOS dotyczy badań obserwacyjnych z grupą.

Tabela 3. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki względem loratadyny oraz cetyryzyny.

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Randomizowane badania kliniczne: desloratadyna vs placebo							
Okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Bousquet 2009 [17], NCT00406783 [18]	IIA	brak danych	4	Ośrodki kliniczne na świecie	Schering-Plough Research Institute	<i>superiority</i>	tak
Meltzer 2006 [19]	IIA	brak danych	3	1 ośrodek kliniczny w USA	Integrated Therapeutics Group Inc, Schering-Plough Corp.	<i>superiority</i>	tak
Meltzer 2001 [20] [abstrakt]	IIA	wiosna, jesień	na	Ośrodki kliniczne w USA	brak danych	<i>superiority</i>	tak (brak dostępu do pełnego tekstu)
Cyr 2005 [21]	IIA	VIII – IX 2000	2	1 ośrodek kliniczny w Kanadzie	Schering Plough	<i>superiority</i>	tak
Satish 2004 [22]	IIA	brak danych	4	Ośrodek kliniczny w USA	Integrated Therapeutics Group, Inc.	<i>superiority</i>	tak

Pradalier 2007 [23]	IIA	brak danych	3	Ośrodki kliniczne we Francji	Schering-Plough Corporation	<i>superiority</i>	tak
Salmun 2002 [24]	IIA	brak danych	4	29 ośrodków klinicznych w USA	Schering-Plough Research Institute	<i>superiority</i>	tak
Horak 2003 [25]	IIA	brak danych	3	Ośrodek kliniczny w USA	Schering-Plough Corporation	<i>superiority</i>	tak
Horak 2002 [26]	IIA	brak danych	3	Ośrodek kliniczny w USA	Schering-Plough	<i>superiority</i>	tak
Nayak 2001 [27]	IIA	brak danych	3	Ośrodek kliniczny w USA	Schering-Plough Research Institute	<i>superiority</i>	tak
Demoly 2009 [28]	IIA	2002 – 2003	3	34 ośrodki kliniczne we Francji	Schering-Plough	<i>superiority</i>	tak
Raphael 2006 [29]	IIA	jesień 2002	5	14 ośrodków klinicznych w USA	Pfizer	<i>superiority</i>	tak
Berger 2006 [30] (dodatkowo vs feksofenadyna)	IIA	brak danych	5	34 ośrodki kliniczne w USA	Integrated Therapeutics Group, Inc.	<i>superiority (non-inferiority dla porównania z feksofenadyną)</i>	tak
Bachert 2009 [31] (dodatkowo vs bilastyna)	IIA	IV 2003 – VIII 2003	5	Ośrodki kliniczne w 8 krajach w Europie	FAES FARMA, S.A., Spain	<i>superiority (non-inferiority dla porównania z bilastyną)</i>	tak
Dumitru 2011 [32]	IIA	brak danych	4	1 ośrodek kliniczny w Niemczech	Max Zeller Söhne AG, Switzerland.	<i>superiority</i>	tak
Przewlekle (całoroczne), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Bousquet 2010 [33], Zuberbier 2009 [34] [abstrakt], NCT00405964 [35]	IIA	IX 2006 - XI 2007	3	83 ośrodki kliniczne w 15 krajach na świecie	Schering-Plough Research Institute	<i>superiority</i>	tak
Kim 2006 [36]	IIA	brak danych	3	56 ośrodków w USA oraz 11 - na świecie	Schering-Plough Research Institute	<i>superiority</i>	tak
Simons 2003 [37]	IIA	brak danych	5	33 ośrodki kliniczne w USA	Schering-Plough	<i>superiority</i>	tak
Holmberg 2009 [38]	IIA	X - III	3	115 ośrodków we Francji oraz Szwecji	Schering-Plough	<i>superiority</i>	tak
Przewlekła pokrzywka idiopatyczna							
Monroe 2003 [39]	IIA	brak danych	4	19 ośrodków w USA oraz 12 na świecie	Schering-Plough Research Institute	<i>superiority</i>	tak
Ring 2001 [40]	IIA	brak danych	4	Ośrodki kliniczne na świecie	Schering-Plough Research Institute	<i>superiority</i>	tak
Grob 2008 [41], Ortonne 2007 [42]	IIA	brak danych	3	40 ośrodków klinicznych we Francji	Schering-Plough Research Institute	<i>superiority</i>	tak

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

Di Lorenzo 2004 [43]	IIA	2002	4	2 ośrodki kliniczne we Włoszech	Ministero Italiano Università e Ricerca	<i>superiority</i>	tak
Meltzer 2007 [44]	IIA	brak danych	3	2 ośrodki kliniczne w USA	Aventis Pharmaceuticals	<i>superiority</i>	tak
Nettis 2004 [45]	IIA	brak danych	4	Ośrodek kliniczny we Włoszech	brak danych	<i>superiority</i>	tak
Randomizowane badania kliniczne: desloratadyna vs feksofenadyna							
Okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Wilson 2002 [46]	IIA	VI – VII 2001	4	1 ośrodek kliniczny w Wielkiej Brytanii	Aventis Pharma	<i>superiority</i>	tak
Randomizowane badania kliniczne: loratadyna vs placebo							
Okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Del Carpio 1989 [48]	IIA	wiosna 1985	4	6 ośrodków klinicznych w Kanadzie	brak danych	<i>superiority</i>	tak
Hong 1988 [49]	IIA	V – VII 1985	3	Ośrodek kliniczny w Holandii	brak danych	<i>superiority</i>	tak
Kaiser 2008 [50] (dodatkowo vs feksofenadyna)	IIA	brak danych	4	25 ośrodków klinicznych w USA	Schering-Plough	<i>superiority (non-inferiority dla porównania z feksofenadyna)</i>	tak
Van Cauwenberge 2000 [51] (dodatkowo vs feksofenadyna)	IIA	brak danych	3	Ośrodki w 9 krajach w Europie oraz Płd. Afryce	Aventis Pharma	<i>superiority (non-inferiority dla porównania z feksofenadyna)</i>	tak
Przewlekłe (całoroczne), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Frølund 1990 [47]	IIA	1987	4	Ośrodki kliniczne w Norwegii i Szwecji	brak danych	<i>superiority</i>	tak
Przewlekła pokrzywka idiopatyczna							
Dubertret 1999 [52]	IIA	VII 1993 – IX 1995	3	42 ośrodki kliniczne we Włoszech, Francji i Hiszpanii	Synthe'labo Research	<i>superiority</i>	tak
Randomizowane badania kliniczne: loratadyna vs lewocetyryzyna							
Przewlekła pokrzywka idiopatyczna							
Anuradha 2010 [53]	IIA	brak danych	2	1 ośrodek kliniczny w Indiach	brak danych	<i>superiority</i>	tak
Randomizowane badania kliniczne: cetyryzyna vs placebo							
Okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Lockey 1996 [54]	IIA	brak danych	3	6 ośrodków klinicznych w USA	Pfizer Inc.	<i>superiority</i>	tak
Noonan 2003 [55]	IIA	wiosna	3	19 ośrodków klinicznych	Pfizer Inc.		tak

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



		1999		w USA			
Kuna 2009 [56] (dodatkowo vs bilastyna)	IIA	IV – VIII 2005	4	61 ośrodków klinicznych w Europie	FAES FARMA, Spain	<i>superiority (non-inferiority dla porównania z bilastyną)</i>	tak
Howarth 1999 [57] (dodatkowo vs feksofenadyna)	IIA	brak danych	3	33 ośrodki w Europie, 15 – w Płd. Afryce, 1 – w Australii	Hoechst Marion Roussel	<i>superiority (non-inferiority dla porównania z feksofenadyną)</i>	tak
Przewlekła pokrzywka idiopatyczna							
Breneman 1995 [59]	IIA	brak danych	3	Ośrodki kliniczne w USA	Pfizer Labs.	<i>superiority</i>	tak
Breneman 1996 [60]	IIA	brak danych	2	11 ośrodków klinicznych w USA	Pfizer Laboratories	<i>superiority</i>	tak
Abu Shareeah 1998 [61]	IIA	brak danych	4	Ośrodki kliniczne w Zjednoczonych Emiratach Arabskich	UCB Pharma	<i>superiority</i>	tak
Randomizowane badania kliniczne: cetyryzyna vs feksofenadyna							
Okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Hampel 2003 [58]	IIA	brak danych	4	17 ośrodków klinicznych w USA	Aventis Pharmaceuticals	<i>non-inferiority</i>	tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.* na - niemożliwe do szacowania.

Tabela 4. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena NOS	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Opublikowane
De Vos 2008 [86]	IIIC	wiosna 2005	wysoka	Ośrodki kliniczne w 9 krajach w Europie	UCB SA, Belgium	tak
Bachert 2002 [87]	IVC	II-X 2001	na	Ośrodki kliniczne w Niemczech	Essex Pharma	tak
Keith 2007 [88]	IVC	IV-VI 1992	na	Ośrodki kliniczne w Kanadzie	Schering-Plough Research Institute	tak
Lam 2007 [89]	IVC	IV 2001 – IX 2004	na	Ośrodek kliniczny w Hong Kongu	Schering-Plough Corporation	tak
Ciebiada 2002 [90]	IVC	brak danych	na	12 ośrodków klinicznych w Polsce	Schering-Plough Polska	tak
Augustin 2009 [91]	IVC	brak danych	na	Ośrodki kliniczne w Niemczech	brak danych	tak
Lachapelle 2006 [92]	IVC	IV 2002 – XII 2003	na	24 ośrodki kliniczne w Belgii	brak danych	tak

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

NCT00536380 [93]	IVC	ostatnia aktualizacja kwiecień 2010	na	Ośrodki kliniczne w Niemczech	Schering-Plough	nie
Bachert 2010 [94]	IVC	II 2001 – III 2002	na	Ośrodki kliniczne w Niemczech	Essex Pharma GmbH	tak
NCT00724698 [95]	IVC	ostatnia aktualizacja maj 2009	na	Ośrodki kliniczne na Filipinach	Schering-Plough	nie

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. na - niemożliwe do szacowania.

Tabela 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki i wykorzystanych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa							
Bhatia 2005 [103]	IIA	III – VI 2003	4	Ośrodek kliniczny w USA	Investigator Sponsored Studies Program of AstraZeneca	<i>non-inferiority (vs budesonid)</i>	tak
Wilken 2003 [104]	IIA	lato 2000, zima 2002	4	Ośrodki kliniczne w USA	brak danych	<i>superiority (vs placebo), non-inferiority (vs difenhydramina)</i>	tak
Chervinsky 2005 [105]	IIA	brak danych	3	20 ośrodków klinicznych w USA	brak danych	<i>non-inferiority (vs pseudo- efedryna)</i>	tak
Pleskow [106]	IIA	jesień 2000	3	47 ośrodków klinicznych w USA	Schering-Plough Research Institute	<i>non-inferiority (vs pseudo- efedryna)</i>	tak
Grubbe 2009 [107]	IIA	sezon jesienny	3	20 ośrodków klinicznych w USA	Schering Plough	<i>non-inferiority (vs pseudo- efedryna)</i>	tak
Przewlekła pokrzywka							
Khalaf 2008 [108]	IIA	brak danych	2	Ośrodek kliniczny w Chinach	Wuhan University, Zhongnan hospital	<i>superiority (terapia skojarzona vs monoterapia)</i>	tak
Siebenhaar 2009 [109]	IIA	brak danych	4	Ośrodek kliniczny w Niemczech	Schering-Plough	<i>superiority (vs placebo)</i>	tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*.

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji oraz kryteriami włączenia i wykluczenia chorych z badania znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozd. 18.5.).

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

5.1. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie bezpośrednie)

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

5.2. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie)

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

W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa potencjalne komparatory wspólne, które mogą zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego: placebo (w przypadku obu rodzajów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) oraz feksofenadyna (w przypadku okresowego alergicznego zapaleniem błony śluzowej nosa).

W przypadku populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez:

- placebo na podstawie badań: [3], [17]-[18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32] (desloratadyna vs placebo) oraz [48], [49], [50], [51] (loratadyna vs placebo),
- feksofenadynę na podstawie badań: [30], [46] (desloratadyna vs feksofenadyna) oraz [50], [51] (loratadyna vs feksofenadyna); **ostatecznie odstąpiono jednak od przeprowadzenia porównania pośredniego przez ten komparator wspólny** m.in. ze względu na różnice w dawkowaniu feksofenadyny (w badaniach [30], [46] [desloratadyna vs feksofenadyna])

zastosowano feksofenadynę w dawce 180 mg/dobę, a w badaniach [50], [51] [loratadyna vs feksofenadyna] – feksofenadynę w dawce 120 mg/dobę) – szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania rozdz. 18.4.

Z kolei w przypadku populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez placebo na podstawie badań: [5], [33]-[35], [36], [37], [38] (desloratadyna vs placebo) oraz [47] loratadyna placebo).

Szczegółowa ocena heterogeniczności badań klinicznych na podstawie, których można przeprowadzić porównanie pośrednie desloratadyny z loratadyną przez placebo w populacji pacjentów z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa została przedstawiona w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 18.4).

5.2.1 Analiza skuteczności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny (porównanie pośrednie)

5.2.1.1. Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez placebo)

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było jedynie dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktu końcowego - ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy ([30] vs [48], [49], [51]) oraz w ocenie pacjentów ([19] vs [51]). Oceniany punkt końcowy definiowany był w uwzględnionych badaniach jako odsetek pacjentów, u których obserwowano ustąpienie wszystkich/większości objawów nosowych oraz ocznych związanych z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w skali od 0 do 4: całkowite ustąpienie objawów; brak zmian/pogorszenie objawów). Wyniki w badaniach [19], [30], [48], [49], [51], które uwzględniono w porównaniu pośrednim przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana (wyniki w badaniu [30] dotyczące zmian nasilenia nosowych i ocznych objawów chwilowych (TSS) przedstawiono dla populacji PPA, jednak danych tych nie wykorzystano w ramach niniejszego porównania pośredniego).

Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano ogólną skuteczność zastosowanego leczenia mierzoną ustąpieniem wszystkich lub większości objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy; ustąpienie wszystkich lub większości objawów, n (%) / N	171*(59%)/290 [^] [30]	73*(51%)/144 [^] [30]	36* (35%)/102 [48] [^] 5* (24%)/21 [49] [^] 77* (36%)/214 [51]	47* (46%)/103 [48] [^] 9* (41%)/22 [49] [^] 83* (40%)/208 [51]
	*RB=0,98 (95%CI: 0,75; 1,28); p>0,05			
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów; ustąpienie wszystkich lub większości objawów, n (%) / N	48* (44%)/108 [19]	31* (28%)/110 [19]	79* (37%)/214 [51]	87* (42%)/208 [51]
	*RB=1,39 (95%CI: 0,90; 2,15); p>0,05			

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] łączna ocena lekarzy we współpracy z pacjentami.

W zakresie ogólnej skuteczności zastosowanego leczenia określanej przez pacjentów oraz lekarzy prowadzących, definiowanej jako całkowite lub znaczne ustąpienie objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie wyniki porównania pośredniego wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę a loratadyną podawaną w dawce 10 mg/dobę (w obu przypadkach p>0,05).

5.2.1.2. Populacja pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez placebo)

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było jedynie dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 3-4 tygodnie oraz następujących punktów końcowych: rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia ([33], [37], [38] vs [47]), zmiany nasilenia niedrożności nosa – oceniane w skali 4-stopniowej względem wartości wyjściowych ([33] vs [47]), zmiany nasilenia świądu nosa – oceniane w skali 4-stopniowej względem wartości wyjściowych ([33] vs [47]). W badaniach [33] oraz [47] dobowe zmiany nasilenia niedrożności nosa lub nasilenia świądu oceniano w skali od 0 (brak objawów) do 3 (ciężkie nasilenie). W badaniu [37] nie oceniano zmian nasilenia niedrożności nosa, ponieważ pacjenci mogli okazjonalnie stosować pseudoefedrynę, natomiast w badaniu [38] zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniano w 7-stopniowej skali (0 – nieznaczne nasilenie objawów; 6 – objawy określone jako bardzo dolegliwe). Wyniki przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana.

Tabela 7. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/niepowodzenie leczenia oraz średnia zmiana nasilenia niedrożności nosa i świądu nosa względem wartości wyjściowych w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, n (%) / N	17 (4,7%*)/360 [33] 20* (6%)/337 [37] 26 (9%)/293 [38]	45 (12,6%*)/356 [33] 24* (7%)/339 [37] 25 (9%)/291 [38]	9 (17,6%*)/51 [47]	0 (0,0%)/53 [47]
*Peto OR=5,91 (95%CI: 1,46; 23,95); p<0,05				
Zmiany nasilenia niedrożności nosa (oceniane w skali 4-stopniowej) względem wartości wyjściowych, średnia ± SE/ N	-0,69±0,05/360 [33]	-0,53±0,05/356 [33]	-0,49±0,0255 [^] /51 [47]	-1,05±0,0255 [^] /53 [47]
*WMD=0,40 (95%CI: 0,24; 0,56); p<0,05				
Zmiany nasilenia świądu nosa (oceniane w skali 4-stopniowej) względem wartości wyjściowych, średnia ± SE/ N	-0,77±0,05 /360 [33]	-0,58±0,05 /356 [33]	-0,44±0,03 [^] /51 [47]	-0,70±0,02 [^] /53 [47]
*WMD=0,07; 95%CI: -0,09; 0,23; p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy różnicę zmian w ciągu 4 tygodni (wartość po 4 wizycie – wartość początkowa).

W populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa raportowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść loratadyny (dawka 10 mg/dobę) w porównaniu do desloratadyny (dawka 5 mg/dobę) w zakresie ryzyka wycofania się pacjentów z badania z powodu niepowodzenia leczenia ($p<0,05$). Należy jednak podkreślić, że w ramach porównania tego punktu końcowego po stronie desloratadyny uwzględniono 3 badania, a po stronie loratadyny tylko 1 badanie kliniczne (co ostatecznie mogło mieć wpływ na uzyskany wynik i osiągnięcie poziomu istotności statystycznej w zakresie tego punktu końcowego). W związku z powyższym do uzyskanego wyniku należy podejść z ostrożnością.

W odniesieniu do redukcji nasilenia niedrożności nosa mierzonej w 4-stopniowej skali na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść loratadyny ($p<0,05$). Wynik porównania pośredniego wskazał natomiast na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną, a loratadyną odnośnie zmian nasilenia świądu nosa ($p>0,05$) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie.

5.2.2 Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny (porównanie pośrednie)

5.2.2.1. Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez placebo)

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było dla:

- okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz następujących punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych ([17]-[18], [19], [23], [27], [28], [30], [31] vs [51]), bólów głowy ([17]-[18], [19], [24], [27], [28], [30], [31] vs [48], [49], [51]), senności ([17]-[18], [24], [27], [28], [30], [31] vs [48], [49], [51]), suchości w jamie ustnej ([28] vs [48], [49]), zmęczenia ([17]-[18], [24], [31] vs [48], [51]), nudności ([17]-[18], [28] vs [51]), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych ([17]-[18], [19], [28], [30], [31] vs [51]),
- okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 1 tydzień oraz następujących punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych ([29] vs [50]), bólów głowy ([29] vs [50]).

Uwzględnione w badaniach wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT (za wyjątkiem badania [50] stanowiącego analizę *post-hoc*). W badaniach [17]-[18], [30], [51] raportowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją MedDRA (w pozostałych publikacjach nie podano informacji w tym zakresie).

Okres obserwacji 2 tygodnie

Tabela 8. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	20 (7,2%)/276 [17]-[18] 15 (%*)/109 [19]^ 53* (22,7%)/234 [23] 33* (19%)/172 [27]^ 11 *(9,3%)/118 [28]^ 31* (10,7%)/290 [30] 48 (20%)/242 [31]^	19 (7,0%)/271 [17]-[18] 9 (%*)/111 [19]^ 48* (19,3%)/249 [23] 24* (14%)/174 [27]^ 8* (7,0%)/115 [28]^ 19* (13,2%)/144 [30] 48 (19%)/245 [31]^	33 (14,7%*)/225 [51]	40 (17,5%*)/228 [51]
*RR=0,94 (95% CI: 0,59; 1,49); p>0,05				
Bóle głowy, n (%) / N	7 (2,5%)/276 [17]-[18] 8 (7,3%)/109 [19] 10*(6%)/172 [24] 10* (6%)/172 [27]	5 (1,8%)/271[17]-[18] 10 (9,1%)/111 [19] 9* (5%)/174 [24] 9* (5%)/174 [27]	9* (9%)/105 [48] 2 (9,5%*)/21 [49] 5 (2,2%)/225 [51]	9 *(9%)/105 [48] 1 (4,5%*)/22 [49] 6 (2,6%)/228 [51]

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
	9 (7,6%)/118 [28] 3 (1,0%)/290 [30] 27 (11,2%)/242 [31]	11 (9,6%)/115 [28] 2 (1,4%)/144 [30] 25 (10,2%)/245 [31]		
*RR=1,03 (95% CI: 0,49; 2,17); p>0,05				
Senność, n (%) / N	3 (1,1%)/276 [17]-[18] 3* (2%)/172 [24] 3* (2%)/172 [27] 2 (1,7%)/118 [28] 2 (0,7%)/290 [30] 9 (3,7%)/242 [31]	1 (0,4%)/271 [17]-[18] 3* (2%)/174 [24] 3* (2%)/174 [27] 2 (1,7%)/115 [28] 0 (0,0%)/144 [30] 8 (2,4%)/245 [31]	8* (8%)/105 [48] 1 (%*)/21 [49] 3 (1,3%)/225 [51]	11* (10%)/105 [48] 0 (0,0%)/22 [49] 5 (2,2%)/228 [51]
*RR=0,90 (95% CI: 0,35; 2,35); p>0,05				
Suchość w jamie ustnej, n (%) / N	5 (4,2%)/118 [28]	1 (0,9%)/115 [28]	4* (4%)/105 [48] 1 (%*)/21 [49]	4* (4%)/105 [48] 0 (0,0%)/22 [49]
*RR=5,83 (95% CI: 0,49; 68,96); p>0,05				
Zmęczenie, n (%) / N	3 (1,2%)/276 [17]-[18] (2%)/172 [24] 3 (1,2%)/242 [31]	0 (0,0%)/271 [17]-[18] 1 (<1%)/174 [24] 6 (2,4%)/245 [31]	1* (1%)/105 [48] 1 (0,4%)/225 [51]^	5* (5%)/105 [48] 4 (1,8%)/228 [51]^
*RR=0,25 (95% CI: 0,04; 1,61); p>0,05				
Nudności, n (%) / N	2 (0,7%)/276 [17]-[18] 1 (0,8%)/118 [28]	3 (1,1%)/271 [17]-[18] 3 (2,6%)/115 [28]	3 (1,3%)/225 [51]	2 (0,9%)/228 [51]
*RR=0,76 (95% CI: 0,08; 7,29); p>0,05				
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%) / N	4 (1,4%)/276 [17]-[18] 2 (%*)/109 [19] 3 (2,5%)/118 [28] 3 (%*)/290 [30] 2 (<1%)/242 [31]	4 (1,5%)/271 [17]-[18] 0 (0,0%)/111 [19] 5 (4,5%)/115 [28] 1 (%*)/144 [30] 5 (2%)/245 [31]	7 (%*)/225 [51]	5 (%*)/228 [51]
*RR=1,15 (95% CI: 0,29; 4,50); p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ działania niepożądane określone jako związane z zastosowanym leczeniem.

^^ astenia.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a loratadyną w dawce 10 mg/dobę w zakresie wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, bólów głowy, senności, suchości w jamie ustnej, nudności, zmęczenia oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; w wszystkich przypadkach p>0,05) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Okres obserwacji 1 tydzień

Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 1 tydzień (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	33 (16,3%)/202 [29]	17 (8,3%)/204 [29]	9* (7,6%)/119 [50]	34* (9,5%)/357 [50]
*RR=1,56 (95% CI: 0,64; 3,81); p>0,05				
Bóle głowy, n (%) / N	8 (4,1%)/202 [29]	1 (<1%)/204 [29]	8*(6,7%)/119 [50]	25* (7,0%)/357 [50]
*RR=7,76 (95% CI: 0,85; 70,55); p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do ryzyka względnego wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia bólów głowy w okresie leczenia/obserwacji wynoszącego 1 tydzień na podstawie

przeprowadzonych porównań pośrednich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a loratadyną podawaną w dawce 10 mg/dobę (w obu przypadkach $p > 0,05$).

5.2.2.2. Populacja pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez placebo)

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było dla:

- okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 3-4 tygodnie oraz następujących punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: bólów głowy ([33], [36], [37], [38] vs [47]), senności ([33] vs [47]), suchości w jamie ustnej ([37] vs [47]), zmęczenia ([33] vs [47]).

Wyniki w uwzględnionych badaniach przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana.

Tabela 10. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Bóle głowy, n (%) / N	6 (1,7%)/360 [33] 33 (6%)/591 [36] 25 (7,4%)/337 [37] 9* (3%)/293 [38]	7 (2,0%)/356 [33] 36 (6%)/588 [36] 24 (7,1%)/339 [37] 12* (4%)/291 [38]	2 (%*)/51 [47]	1 (%*)/53 [47]
	*RR=1,92 (95% CI: 0,18; 20,95); $p > 0,05$			
Senność, n (%) / N	8 (2,2%)/360 [33]	1 (0,3%)/356 [33]	1 (%*)/51 [47]	0 (0,0%)/53 [47]
	*Peto OR=36,64 (95% CI: 0,59; 2289,75); $p > 0,05$			
Suchość w jamie ustnej, n (%) / N	8 (2,4%)/337 [37]	6 (1,8%)/339 [37]	1 (%*)/51 [47]	0 (0,0%)/53 [47]
	*Peto OR=10,35 (95% CI: 0,18; 600,35); $p > 0,05$			
Zmęczenie, n (%) / N	7 (1,9%)/360 [33]	9 (2,5%)/356 [33]	10 (%*)/51 [47]	2 (%*)/53 [47]
	*RR=4,00 (95% CI: 0,68; 23,32); $p > 0,05$			

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a loratadyną podawaną w dawce 10 mg/dobę w zakresie wszystkich analizowanych powyżej działań niepożądanych (ryzyko wystąpienia: bólów głowy, senności, suchości w jamie ustnej, zmęczenia; we wszystkich przypadkach $p > 0,05$) w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie.

5.2.3. Podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) w pośrednim porównaniu z loratadyną we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa

Tabela 11. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i loratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Okres obserwacji	Analizowana populacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wspólny komparator	Wartość parametrów: RB/RR/ Peto OR/ WMD [95% CI]*	Komentarz
Łagodzenie objawów związanych z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa								
W ramach analizy klinicznej niemożliwe okazało się przeprowadzenie bezpośredniego porównania desloratadyny i loratadyny w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.								
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy; ustąpienie wszystkich lub większości objawów	[30] vs [48], [49], [51]	2 tygodnie	ITT	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Loratadyna w dawce 10 mg/dobę	placebo	RB=0,98 (95%CI: 0,75; 1,28)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów; ustąpienie wszystkich lub większości objawów	[19] vs [51]						RB=1,39 (95%CI: 0,90; 2,15)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[17]-[18], [19], [23], [27], [28], [30], [31] vs [51]						RR=0,94 (95% CI: 0,59; 1,49)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Bóle głowy	[17]-[18], [19], [24], [27], [28], [30], [31] vs [48], [49], [51]						RR=1,03 (95% CI: 0,49; 2,17)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Senność	[17]-[18], [24], [27], [28], [30], [31] vs [48], [49], [51]						RR=0,90 (95% CI: 0,35; 2,35)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Suchość w jamie ustnej	[28] vs [48], [49]						RR=5,83 (95% CI: 0,49; 68,96)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmęczenie	[17]-[18], [24], [31]						RR=0,25 (95% CI: 0,04; 1,61)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).

	vs [48], [51]								
Nudności	[17]-[18], [28] vs [51]							RR=0,76 (95% CI: 0,08; 7,29)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[17]-[18], [19], [28], [30], [31] vs [51]							RR=1,15 (95% CI: 0,29; 4,50)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[29] vs [50]	1 tydzień						RR=1,56 (95% CI: 0,64; 3,81)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Bóle głowy	[29] vs [50]							RR=7,76 (95% CI: 0,85; 70,55)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
KOMENTARZ	<p>Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), analogicznie jak dawki loratadyny (na podstawie ChPL Claritine® [193]).</p> <p>Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie, jak i 1 tydzień. Co istotne, oba preparaty w podobnym stopniu wpłynęły na ustąpienie wszystkich lub większości objawów występujących w przebiegu ANN (alergicznego nieżyty nosa). Wyniki oszacowane w wyniku porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością, ponieważ charakteryzują się one relatywnie niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie, a także wiążą się z pewnymi ograniczeniami poszczególnych badań włączonych do takich porównań, które szczegółowo omówiono w rozdz. 14. dotyczącym ograniczeń analizy klinicznej. Warto również podkreślić, że porównywane dawki desloratadyny i loratadyny nie były identyczne; w przypadku desloratadyny stosowano niższe dawki (5 mg/dobę) niż w przypadku loratadyny (10 mg/dobę) co uwarunkowane jest faktem, że desloratadyna jest głównym, farmakologicznie czynnym metabolitem loratadyny i podawany jako taki w dawce niższej powinien wykazywać porównywalny efekt do loratadyny stosowanej w wyższej dawce.</p>								
KOMENTARZ	[30], [46] vs [50], [51]	2 tygodnie vs 1 tydzień	PPA (zmiany nasilenia objawów; TSS), ITT [30], ITT [46], [51]	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Loratadyna w dawce 10 mg/dobę	feksofenadyna	Przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny względem loratadyny w wykorzystaniem feksofenadyny jako wspólnego komparatora jest niemożliwe, ze względu na różnice w dawkowaniu feksofenadyny (w badaniach [30], [46] [desloratadyna vs feksofenadyna] zastosowano feksofenadynę w dawce 180 mg/dobę, a w badaniach [50], [51] [loratadyna vs feksofenadyna] – feksofenadynę w dawce 120 mg/dobę).		
Łagodzenie objawów związanych z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa									
W ramach analizy klinicznej niemożliwe okazało się przeprowadzenie bezpośredniego porównania desloratadyny i loratadyny w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.									
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia	[33], [37], [38] vs [47]							Peto OR=5,91 (95%CI: 1,46; 23,95)	Wynik istotny statystycznie na korzyść loratadyny (p<0,05).
Zmiany nasilenia niedrożności nosa (oceniane w skali 4-stopniowej)	[33] vs [47]	3-4 tygodnie	ITT	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Loratadyna w dawce 10 mg/dobę	placebo		WMD=0,40 (95%CI: 0,24; 0,56)	Wynik istotny statystycznie na korzyść loratadyny (p<0,05).
Zmiany nasilenia świądu nosa (oceniane w skali 4-stopniowej)	[33] vs [47]							WMD=0,07; 95%CI: -0,09; 0,23	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Bóle głowy	[33], [36],							RR=1,92 (95% CI: 0,18; 20,95)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).

5.2. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie)



	[37], [38] vs [47]						
Senność	[33] vs [47]					Peto OR=36,64 (95% CI: 0,59; 2289,75)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Suchość w jamie ustnej	[37] vs [47]					Peto OR=10,35 (95% CI: 0,18; 600,35)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmęczenie	[33] vs [47]					RR=4,00 (95% CI: 0,68; 23,32)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
KOMENTARZ	<p>Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), analogicznie jak dawki loratadyny (na podstawie ChPL Claritine® [193]).</p> <p>Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w odniesieniu do zdecydowanej większości punktów końcowych (pierwszorzędowych), za wyjątkiem punktu końcowego: zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniane w skali 4-stopniowej oraz ryzyka wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia. Wyniki oszacowane w wyniku porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością, ponieważ charakteryzują się one relatywnie niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie, a także wiążą się z pewnymi ograniczeniami poszczególnych badań włączonych do takich porównań, które szczegółowo omówiono w rozdz. 14. dotyczącym ograniczeń analizy klinicznej. Należy też wyraźnie podkreślić, że w badaniach dotyczących desloratadyny uwzględnionych w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego okres leczenia/obserwacji wynosił 4 tygodnie, a w badaniu [47] dotyczącym loratadyny był krótszy - 3 tygodnie, co dodatkowo obniża wiarygodność wyników porównania pośredniego. Co istotne, w ramach porównania punktu końcowego: rezygnacja z badania z powodu niepowodzenia leczenia w przypadku desloratadyny uwzględniono 3 badania kliniczne, a po stronie loratadyny tylko 1 badanie kliniczne (co również mogło mieć wpływ na uzyskany wynik i osiągnięcie poziomu istotności statystycznej). Dodatkowo, warto też zaznaczyć, że jednym z kryteriów włączenia do badania [33] było wyjściowe nasilenie pięciu objawów przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oszacowane na ≥8 punktów w ramach wskaźnika TSS, natomiast do badania [47] włączono pacjentów z analogicznymi objawami o łącznym nasileniu odpowiadającym ≥4 punktom wskaźnika TSS. Oznacza to, że w badaniu [33] analizowano populację pacjentów o bardziej nasilonych objawach przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa niż w badaniu [47], co prawdopodobnie mogło wpłynąć na oszacowanie wyników porównania pośredniego w odniesieniu do zmian nasilenia niedrożności nosa, który to objaw najtrudniej poddaje się leczeniu preparatami przeciwhistaminowymi spośród wszystkich innych objawów nosowych.</p>						

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

5.3. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie bezpośrednie)

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

5.4. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie)

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

W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano trzy potencjalne komparatory wspólne, które mogą zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego: placebo, feksofenadyna oraz bilastyna w przypadku okresowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych po stronie cetyryzyny, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim. W związku z powyższym **przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez wspólny komparator w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, jest na chwilę obecną nie możliwe.**

W przypadku populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez:

- placebo na podstawie badań: placebo na podstawie badań: [3], [17]-[18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32] (desloratadyna vs placebo) oraz [54], [55], [56], [57] (cetyryzyna vs placebo),
- feksofenadynę na podstawie badań: [30], [46] (desloratadyna vs feksofenadyna) oraz [57], [58] (cetyryzyna vs feksofenadyna),
- bilastynę na podstawie badań: [31] (desloratadyna vs bilastyna) oraz [56] (cetyryzyna vs bilastyna).

Szczegółowa ocena heterogeniczności badań klinicznych na podstawie, których można przeprowadzić porównanie pośrednie desloratadyny z cetyryzyną przez placebo, feksofenadynę lub bilastynę w populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa została przedstawiona w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz.18.4.).

5.4.1 Analiza skuteczności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny (porównanie pośrednie)

5.4.1.1. Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez placebo)

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez placebo możliwe było jedynie dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktów końcowych – rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia ([17], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56]), ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy ([30] vs [55]) oraz w ocenie pacjentów ([19] vs [55]). Oceniany punkt końcowy: ogólna skuteczność leczenia definiowana była jako ustąpienie wszystkich objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (ang. *complete/major symptom relief*) i/lub umiarkowana poprawa w zakresie objawów (ang. *moderate relief*) względem stanu wyjściowego [19], [55], [30]. We wszystkich badaniach wyniki wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana.

Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia oraz odsetek pacjentów, u których raportowano skuteczność zastosowanego leczenia mierzona ustąpieniem wszystkich lub większości objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, n (%) / N	2 (%*)/276 [17]	3 (%*)/271 [17]	7 (%*)/105 [54]	2 (%*)/103 [54]
	34 (%*)/118 [28]	44 (%*)/115 [28]	4 (%*)/200 [55]	2 (%*)/203 [55]
	2 (%*)/290 [30]	1/144 [30]	9 (%*)/226 [56]	0 (0,0%)/228 [56]
	5 (%)/242 [31]	13 (%)/245 [31]		
	*RR=2,49 (95% CI: 0,82; 7,54); p>0,05			
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy; ustąpienie wszystkich lub większości objawów, n (%) / N	171* (59%)/290^ [30]	73* (51%)/144^ [30]	47 (23%)/200 [55]	87 (43%)/203 [55]
	*RB=0,64 (95% CI: 0,45; 0,91); p<0,05			
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów; ustąpienie wszystkich lub większości objawów, n (%) / N	48* (44%)/108 [19]	31* (28%)/110 [19]	40 (20%)/200 [55]	81 (41%)/203 [55]
	*RB=0,79 (95% CI: 0,48; 1,29); p>0,05			

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ łączna ocena lekarzy we współpracy z pacjentami.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę, u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu nieskuteczności/niepowodzenia zastosowanego leczenia, jak również w przypadku prawdopodobieństwa ogólnej skuteczności zastosowanego leczenia ocenianej przez pacjentów (w obu przypadkach $p > 0,05$).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie korzyść z zastosowania cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę względem desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę w zakresie skuteczności leczenia ocenianej przez lekarzy prowadzących ($p < 0,05$). Należy jednak podkreślić, iż wiarygodność wyniku uzyskanego w ramach porównania pośredniego powinna być zawsze interpretowana z ostrożnością. Warto zwrócić także uwagę, iż analogicznie definiowana ogólna skuteczność leczenia oceniana przez pacjentów wskazała jednak na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami ([19] vs [55]). Co istotne, w badaniu [30] stopień redukcji/ustąpienia objawów oceniali lekarze prowadzący na podstawie własnych obserwacji, jak i subiektywnych relacji pacjentów, natomiast w badaniu [55] – ustąpienie objawów oceniali lekarze przed zapoznaniem się z ocenami pacjentów zapisywanymi w dzienniczkach.

5.4.1.2. Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez feksofenadynę)

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez feksofenadynę na podstawie badań: [30], [46] (desloratadyna vs feksofenadyna) oraz [57], [58] (cetyryzyna vs feksofenadyna). **Ostatecznie odstąpiono jednak od przeprowadzenia porównania pośredniego przez ten komparator wspólny** m.in. ze względu na brak możliwości wyekstrahowania niezbędnych danych (pomimo, że w badaniach [30] oraz [57] oceniano zmiany nasilenia czterech ogólnych objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa mierzonych w ciągu ostatnich 24 godzin (parametr rTSS) za pomocą analogicznej 4-stopniowej skali). W związku z powyższym przeprowadzenie porównania pośredniego w odniesieniu do tego punktu końcowego okazało się niemożliwe ze względu na brak w publikacji [30] odpowiednich wartości SD, SE lub 95% CI; dodatkowo w publikacji [46] podano wartości różnicy zmian nasilenia indywidualnych objawów nosowych, a także ocenianych łącznie objawów nosowych oraz objawów ocznych, mierzonych chwilowo w godzinach porannych i wieczornych oraz inaczej definiowanych niż w badaniu [57]). W badaniu klinicznym [58] także oceniano zmiany nasilenia objawów nosowych i ocznych (łącznie) w czasie ostatnich 24 godzin (parametr rTSS), niemniej jednak nasilenie objawów indywidualnych

stanowiących sumę rTSS oceniano w skali 5-stopniowej, a nie 4 stopniowej jak w przypadku badania [30].

W związku z powyższym **przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez wspólny komparator (feksofenadyna) w zakresie skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, jest na chwilę obecną nie możliwe.**

5.4.1.3. Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez bilastynę)

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez bilastynę ([31] vs [56]), możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktów końcowych – rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, zmiany nasilenia 4 objawów nosowych, takich jak: wyciek wydzieliny, niedrożność nosa, świąd nosa oraz kichanie, a także 3 objawów ocznych tj. zaczerwienienie, ból/pieczenie oraz świąd oczu, ogólną efektywność leczenia określaną przez lekarzy prowadzących.

Nasilenie poszczególnych objawów nosowych oraz nasilenie poszczególnych objawów ocznych oceniano w skali od 0 do 3, a suma pomiarów dla indywidualnych objawów z okresu ostatnich 12 godzin stanowiła wskaźnik TSS. Ogólną efektywność leczenia określaną przez lekarzy prowadzących (ang. *Global Clinical Impression; GCI*) oceniano w oparciu o obserwowane efekty terapeutyczne oraz nasilenie działań niepożądanych w skali od 1 do 16 (1 – znaczna poprawa bez jednoczesnego występowania działań niepożądanych, 16 – brak zmian lub pogorszenie przebiegu choroby lub ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przewyższające skuteczność kliniczną). Wyniki dotyczące ww. punktów końcowych w obu badaniach przedstawiono dla populacji ITT (brak szczegółowej definicji).

Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu niepowodzenia leczenia oraz zmiany nasilenia siedmiu objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa mierzonych w ciągu ostatnich 12 godzin (TSS), a także ogólna ocena efektywności leczenia (CGI) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez bilastyna; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		bilastyna 20 mg/dobę	bilastyna 20 mg/dobę	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, n (%) / N	5 (2,1%*)/242 [31]	8 (3,4%*)/233 [31]	4 (1,8%*)/227 [56]	0 (0,0%)/228 [56]
*Peto OR=4,50 (95% CI: 0,47; 42,92); p>0,05				
Zmiany nasilenia objawów mierzonych za pomocą wskaźnika TSS względem wartości wyjściowych, średnia (%)±SD/ N	-49,5 ± (SE=38,8; SD=603,59)/242 [31]	-48,9 ± (SE=38,6; SD=589,2)/233 [31]	-65,2 ± 49,0/226 [56]	-71,5 ± 52,3/227 [56]
*WMD=5,70 (95% CI: -1653,50; 1664,90); p>0,05				
Ogólna efektywność leczenia oceniana za pomocą wskaźnika CGI Średnia ± SD/ N	5,5 ± 3,8/242 [31]	5,8 ± 4,3/233 [31]	5,0 ± 3,9/226 [56]	4,7 ± 3,6/227 [56]
*WMD=0,00 (95% CI: -15,32; 15,32); p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. Wartość odchylenia standardowego (SD) obliczono ze wzoru $SD=SE \times \sqrt{N}$.

Wynik przeprowadzonego porównania pośredniego wykazał brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę w zakresie wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych: prawdopodobieństwa rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia zastosowanego leczenia, redukcji nasilenia siedmiu objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa mierzonych w postaci wskaźnika TSS oraz ogólnej oceny efektywności leczenia przeprowadzonej przez lekarzy prowadzących za pomocą wskaźnika CGI (we wszystkich przypadkach $p>0,05$) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

5.4.2 Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie)

5.4.2.1. Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez placebo)

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez placebo możliwe było jedynie dla okresu leczenia/obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych ([17]-[18], [19], [23], [27], [28], [30], [31] vs [55], [56], [57]), bólów głowy ([17]-[18], [19], [24], [27], [28], [30], [31] vs [54], [56], [57]), senności ([17]-[18], [24], [27], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56], [57]), zmęczenia ([17]-[18], [24], [31] vs [54], [55], [56], [57]), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych bólów głowy ([17]-[18], [19], [28],

[30], [31] vs [54], [55], [56], [57]). We wszystkich badaniach wyniki wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono dla populacji ITT. Działania niepożądane raportowane w badaniach [17]-[18], [30], [56] przedstawiono zgodnie z klasyfikacją MedDRA (w pozostałych publikacjach nie podano informacji w tym zakresie).

Tabela 14. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	20 (7,2%)/276 [17]-[18] 15 (%*)/109 [19]^ 53* (22,7%)/234 [23] 33* (19%)/172 [27]^ 11* (9,3%)/118 [28]^ 31* (10,7%)/290 [30] 48 (20%)/242 [31]^	19 (7,0%)/271[17]-[18] 9 (%*)/111 [19]^ 48* (19,3%)/249 [23] 24* (14%)/174 [27]^ 8* (7,0%)/115 [28]^ 19* (13,2%)/144 [30] 48 (19%)/245 [31]^	46* (23%)/200 [55] 67 (29,6%)/226 [56] 53 (25%)/209^ [57]	39* (19%)/203 [55] 82 (36,0%)/228 [56] 52 (25%)/209^ [57]
*RR=1,08 (95% CI: 0,83; 1,39); p>0,05				
Bóle głowy, n (%) / N	7 (2,5%)/276 [17]-[18] 8 (7,3%)/109 [19] 10* (6%)/172 [24] 10* (6%)/172 [27] 9 (7,6%)/118 [28] 3 (1,0%)/290 [30] 27 (11,2%)/242 [31]	5 (1,8%)/271[17]-[18] 10 (9,1%)/111 [19] 9* (5%)/174 [24] 9* (5%)/174 [27] 11 (9,6%)/115 [28] 2 (1,4%)/144 [30] 25 (10,2%)/245 [31]	29 (27,6%)/105 [54] 31 (13,7%)/226 [56] 15 (7%)/209 [57]	41 (39,8%)/103 [54] 19 (8,3%)/228 [56] 16 (8%)/209 [57]
*RR=0,95 (95% CI: 0,62; 1,46); p>0,05				
Senność, n (%) / N	3 (1,1%)/276 [17]-[18] 3* (2%)/172 [24] 3* (2%)/172 [27] 2 (1,7%)/118 [28] 2 (0,7%)/290 [30] 9 (3,7%)/242 [31]	1 (0,4%)/271 [17]-[18] 3* (2%)/174 [24] 3* (2%)/174 [27] 2 (1,7%)/115 [28] 0 (0,0%)/144 [30] 8 (2,4%)/245 [31]	3 (2,9%)/105 [54] 1 (0,5%)/200 [55] 5 (2,2%)/226 [56] 7 (3%)/209 [57]	12 (11,7%)/103 [54] 3/(1,5%)/203 [55] 17 (7,5%)/228 [56] 13 (6%)/209 [57]
*RR=0,44 (95% CI: 0,19; 1,02); p>0,05				
Zmęczenie, n (%) / N	3 (1,2%)/276 [17]-[18] 3* (2%)/172 [24] 3 (1,2%)/242 [31]	0 (0,0%)/271 [17]-[18] 1 (<1%)/174 [24] 6 (2,4%)/245 [31]	0 (0,0%)/105 [54] 2 (1%)/200 [55] 7 (3,1%)/226 [56] 2 (1%)/209 [57]	4 (3,9%)/103 [54] 2 (1%)/203 [55] 11 (4,8%)/228 [56] 5 (2%)/209 [57]
*RR=0,61 (95% CI: 0,17; 2,27); p>0,05				
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%) / N	4 (1,4%)/276 [17]-[18] 2 (%*)/109 [19] 3 (2,5%)/118 [28] 3 (%*)/290 [30] 2 (<1%)/242 [31]	4 (1,5%)/271 [17]- [18] 0 (0,0%)/111 [19] 5 (4,5%)/115 [28] 1 (%*) /144 [30] 5 (2%)/245 [31]	2 (%*)/105 [54] 6 (3%)/200 [55] 3 (1,3%)/226 [56] 4 (2%)/209 [57]	4 (%*)/103 [54] 1 (0,5%)/203 [55] 0 (0,0%)/228 [56] 1 (<1%)/209 [57]
*RR=1,69 (95% CI: 0,46; 6,19); p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ działania niepożądane określone jako związane z zastosowanym leczeniem.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę w zakresie wszystkich analizowanych powyżej działań niepożądanych (ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek działań niepożądanych, bólów głowy, senności, zmęczenia, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; we wszystkich przypadkach p>0,05) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

5.4.2.2. Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez feksofenadynę)

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez feksofenadynę możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktu końcowego – ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ([30], [46] vs [57], [58]). We wszystkich badaniach wyniki wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana. Tylko w badaniu [30] podano informację, że raportowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

W publikacji [57], za wyjątkiem częstości występowania działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem, występowanie poszczególnych rodzajów działań niepożądanych oraz odsetek pacjentów rezygnujących z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych podano łącznie dla obu dawek feksofenadyny tj. 120 mg/dobę oraz 180 mg/dobę, stąd też danych tych nie uwzględniono w ramach niniejszego porównania pośredniego.

Tabela 15. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane oraz działania niepożądane określone jako związane z zastosowanym leczeniem w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez feksofenadynę; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		feksofenadyna 180 mg/dobę	feksofenadyna 180 mg/dobę	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	31* (10,7%)/290 [30] 4 (8,2%*)/49 [46]	52* (18,1%)/288 [30] 6 (12,2%*)/49 [46]	42 (16,9%)/248 [58]	41 (16,6%)/247 [58]
*RR=0,61 (95% CI: 0,35; 1,06); p>0,05				
Działania niepożądane związane z leczeniem, n (%) / N	11* (3,8%)/290 [30]	19* (6,6%)/288 [30]	47 (23%)/208 [57] 10 (4,0%*)/248 [58]	52 (25%)/209 [57] 12 (4,9%*)/247 [58]
*RR=0,52 (95% CI: 0,23; 1,14); p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, a także działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę, a stosowaniem cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (w obu przypadkach: p>0,05).

5.4.2.3. Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie przez bilastynę)

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez bilastynę możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 2 tygodnie oraz punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem, bólów głowy, senności, zmęczenia, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych ([31] vs [56]). W obu badaniach wyniki wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana. Tylko w badaniu [56] podano informację, że raportowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Tabela 16. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez bilastynę; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		bilastyna 20 mg/dobę	bilastyna 20 mg/dobę	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	79 (32,6%)/242 [31]	66 (28,3%)/233 [31]	56 (24,7%)/227 [56]	82 (36,0%)/228 [56]
*RR=0,79 (95% CI: 0,53; 1,17); p>0,05				
Działania niepożądane związane z leczeniem, n (%) / N	48 (20%)/242 [31]	48 (21%)/233 [31]	33 (14,5%)/227 [56]	56 (24,6%)/228 [56]
*RR=0,57 (95% CI: 0,34; 0,97); p<0,05				
Bóle głowy, n (%) / N	27 (11,2%)/242 [31]	26 (12,0%)/233 [31]	24 (10,6%)/227 [56]	19 (8,3%)/228 [56]
*RR=1,27 (95% CI: 0,59; 2,73); p>0,05				
Senność, n (%) / N	9 (3,7%)/242 [31]	9 (3,9%)/233 [31]	4 (1,8%)/227 [56]	17 (7,5%)/228 [56]
*RR=0,23 (95% CI: 0,06; 0,93); p<0,05				
Zmęczenie, n (%) / N	3 (1,2%)/242 [31]	6 (2,6%)/233 [31]	1 (0,4%)/227 [56]	11 (4,8%)/228 [56]
*RR=0,04 (95% CI: 0,00; 0,51); p<0,05				
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%) / N	2 (<1%)/242 [31]	1 (<1%)/233 [31]	1 (<1%)/227 [56]	0 (0%)/228 [56]
*Peto OR=13,96 (95% CI: 0,15; 1293,50); p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi pośrednio grupami (desloratadyna w dawce 5 mg/dobę vs cetyryzyna w dawce 10 mg/dobę) na korzyść desloratadyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, senności oraz zmęczenia (w każdym przypadku p<0,05).

Oszacowane w wyniku porównania pośredniego ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz bólów głowy wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę, a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (w każdym przypadku p>0,05).

5.4.3. Podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) w pośrednim porównaniu z cetyryzyną we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa

Tabela 17. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Okres obserwacji	Analizowana populacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wspólny komparator	Wartość parametrów: RB/RR/ Peto OR/ WMD [95% CI]*	Komentarz
Łagodzenie objawów związanych z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa								
W ramach analizy klinicznej niemożliwe okazało się przeprowadzenie bezpośredniego porównania desloratadyny i cetyryzyny w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.								
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	[17], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56]	2 tygodnie	ITT	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Cetyryzyna w dawce 10 mg/dobę	placebo	RR=2,49 (95% CI: 0,82; 7,54)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy; ustąpienie wszystkich lub większości objawów	[30] vs [55]						RB=0,64 (95% CI: 0,45; 0,91)	Wynik istotny statystycznie na korzyść cetyryzyny (p<0,05).
Ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów; ustąpienie wszystkich lub większości objawów	[19] vs [55]						RB=0,79 (95% CI: 0,48; 1,29)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia	[31] vs [56]					bilastyna w dawce 20 mg/dobę	Peto OR=4,50 (95% CI: 0,47; 42,92)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmiany nasienia łącznych objawów nosowych i ocznych (TSS)	[31] vs [56]						WMD=5,70 (95% CI: -1653,50; 1664,90)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Ogólna efektywność leczenia oceniana za pomocą wskaźnika CGI	[31] vs [56]						WMD=0,00 (95% CI: -15,32; 15,32)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[17]-[18], [19], [23], [27], [28], [30], [31] vs [55], [56], [57]					placebo	RR=1,08 (95% CI: 0,83; 1,39)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Bóle głowy	[17]-[18], [19], [24],						RR=0,95 (95% CI: 0,62; 1,46)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).

5.4. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie pośrednie)



	[27], [28], [30], [31] vs [54], [56], [57]					
Senność	[17]-[18], [24], [27], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56], [57]				RR=0,44 (95% CI: 0,19; 1,02)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmęczenie	[17]-[18], [24], [31] vs [54], [55], [56], [57]				RR=0,61 (95% CI: 0,17; 2,27)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[17]-[18], [19], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56], [57]				RR=1,69 (95% CI: 0,46; 6,19)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[30], [46] vs [58]			feksofenadyna w dawce 180 mg/dobę	RR=0,61 (95% CI: 0,35; 1,06)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Działania niepożądane związane z leczeniem	[30] vs [57], [58]				RR=0,52 (95% CI: 0,23; 1,14)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[31] vs [56]			bilastyna w dawce 20 mg/dobę	RR=0,79 (95% CI: 0,53; 1,17)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Działania niepożądane związane z leczeniem	[31] vs [56]				RR=0,57 (95% CI: 0,34; 0,97)	Wynik istotny statystycznie na korzyść desloratadyny (p<0,05).
Bóle głowy	[31] vs [56]				RR=1,27 (95% CI: 0,59; 2,73)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Senność	[31] vs [56]				RR=0,23 (95% CI: 0,06; 0,93)	Wynik istotny statystycznie na korzyść desloratadyny (p<0,05).
Zmęczenie	[31] vs [56]				RR=0,04 (95% CI: 0,00; 0,51)	Wynik istotny statystycznie na korzyść desloratadyny (p<0,05).
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[31] vs [56]				Peto OR=13,96 (95% CI: 0,15; 1293,50)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
KOMENTARZ	<p>Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), analogicznie jak dawki cetyryzyny (na podstawie ChPL Zyrtec® [194] oraz bilastyny (na podstawie ChPL Clatra® [222]). Z kolei, feksofenadyna wykorzystana w porównaniu pośrednim (badania: [30], [46] vs [57], [58]) jest wskazana do stosowania w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w dawce 120 mg/dobę, a dawka 180 mg/dobę (zastosowana w badaniach [57], [58]) jest zalecana do łagodzenia objawów pokrzywki (na podstawie ChPL Telfast® [221]).</p> <p>Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo lub bilastyna) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w okresie obserwacji</p>					

<p>wynoszącym 2 tygodnie w odniesieniu do zdecydowanej większości analizowanych punktów końcowych (pierwszorzędowych i drugorzędowych), za wyjątkiem oceny skuteczności leczenia (przy porównaniu pośrednim przez placebo) definiowanej jako ustąpienie objawów związanych z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w ocenie lekarzy prowadzących na korzyść cetyryzyny. Analogicznie definiowana ogólna skuteczność leczenia oceniana przez pacjentów wskazała jednak na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Co istotne, w badaniu [30] stopień redukcji/ustąpienia objawów oceniali lekarze prowadzący na podstawie własnych obserwacji, jak i subiektywnych relacji pacjentów, natomiast w badaniu [55] – ustąpienie objawów ceniali lekarze przed zapoznaniem się z ocenami pacjentów zapisywanymi w dziennikach, co mogło wpłynąć na obserwowane różnice w obu grupach pacjentów stosujących placebo. Podkreślenia wymaga fakt, że punkty te można uznać za mniej wiarygodne ponieważ ocena nasilenia objawów w ocenie pacjentów jest odczuciem subiektywnym i wynika z ich rzeczywistego odczuwania przez pacjenta. Niektórzy chorzy mogą dobrze znieść nawet nasilone objawy, a u innych chorych już nieznaczna niedrożność nosa może spowodować zaburzenia snu czy przewlekłe zmęczenie. Dla tych pierwszych choroba będzie łagodniejsza, nawet przy znacznym, nasileniu objawów, zaś w drugiej grupie choroba będzie miała charakter umiarkowany bądź nawet ciężki mimo „obiektywnie” niewielkiego nasilenia objawów. Zatem stopień redukcji/ustąpienia objawów może być również nie do końca adekwatny względem analizy przeprowadzonej z wykorzystaniem obiektywnego narzędzia oceny wyników. Dodatkowo ocenę lekarzy przeprowadzoną na podstawie danych z dzienniczek pacjentów należy uznać za ocenę dokonaną retrospektywnie.</p> <p>W zakresie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa przez wspólny komparator (bilastyna) wykazano różnice pomiędzy grupami na korzyść desloratadyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, senności oraz zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych ocenianych w ramach porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo, feksofenadyny lub bilastyna) pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Wyniki oszacowane w wyniku porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością ponieważ charakteryzują się one relatywnie niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie, a także wiążą się z pewnymi ograniczeniami poszczególnych badań włączonych do takich porównań, które szczegółowo omówiono w rozdz. 14. dotyczącym ograniczeń analizy klinicznej. Warto również podkreślić, że porównywane dawki desloratadyny i cetyryzyny nie były identyczne; w przypadku desloratadyny stosowano niższe dawki (5 mg/dobę) niż w przypadku cetyryzyny (10 mg/dobę) co może mieć wpływ na raportowane, istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.</p>							
KOMENTARZ	[30], [46] vs [57], [58]	2 tygodnie	ITT (PPA: dodatkowo w badaniu [57] oraz dla zmian wskaźnika TSS w badaniu [30])	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Cetyryzyna w dawce 10 mg/dobę	feksofenadyna w dawce 180 mg/dobę	Przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej desloratadyny względem cetyryzyny za pomocą feksofenadyny jako wspólnego komparatora jest niemożliwe ze względu na brak możliwości wyekstrahowania niezbędnych danych liczbowych z publikacji [30], ponadto w publikacji [46], [57] oraz [58] zmiany nasilenia objawów nosowych i ocznych były inaczej definiowane i mierzone o różnych porach oraz w różnych skalach.
<p>Łagodzenie objawów związanych z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa</p> <p>W ramach analizy klinicznej niemożliwe okazało się przeprowadzenie bezpośredniego porównania desloratadyny i cetyryzyny w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania. Co więcej, nie zidentyfikowano także żadnych badań klinicznych po stronie cetyryzyny, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim. W związku z powyższym przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez wspólny komparator w populacji pacjentów z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, jest na chwilę obecną nie możliwe.</p>							
KOMENTARZ	Wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim, jak i pośrednim porównaniu z cetyryzyną we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest aktualnie niemożliwe.						

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

5.5. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne stosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny:

- w populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa: [1], [2], [3], [4],
- w populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa: [5], [6], [7].

W przypadku powyższych badań klinicznych rozważono możliwość przeprowadzenia meta-analizy ich wyników. Szczegółowa ocena heterogeniczności badań klinicznych, na podstawie których można potencjalnie przeprowadzić meta-analizę dla desloratadyny z lewocetyryzyną w populacji pacjentów z okresowym (sezonowym) [1], [2], [3], [4] lub przewlekłym (całorocznym) [5], [6], [7], alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa została przedstawiona w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 18.4.). Ostatecznie w opinii analityków **przeprowadzenie meta-analizy pomiędzy badaniami bezpośrednio porównującymi desloratadynę z lewocetyryzyną w obu rodzajach alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest niemożliwe** (szczegóły patrz rozdz. 18.4). W związku z powyższym przedstawiono wyniki pojedynczych badań klinicznych.

Dodatkowo w ramach oceny profilu bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa uwzględniono również wyniki retrospektywnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego desloratadynę z lewocetyryzyną [8]. W badaniu tym nie oceniano skuteczności klinicznej.

5.5.1 Analiza skuteczności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny (porównanie bezpośrednie)

5.5.1.1. Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie bezpośrednie)

Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań [1], [2], [3], [4], sposób przedstawienia wyników uniemożliwiający wyekstrahowanie danych liczbowych (np. w postaci wykresów lub brak określonych wartości dotyczących zmian analizowanych parametrów ciągłych), a także brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników dotyczących skuteczności klinicznej desloratadyny

w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, wyniki raportowane w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej w sposób opisowy.

Passalacqua 2004 [1]

W randomizowanym badaniu klinicznym [1] przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem próby w schemacie skrzyżowanym (ang. *cross-over*) oceniano wpływ pojedynczych dawek desloratadyny (5 mg) i lewocetyryzyny (5 mg) podanych tej samej grupie pacjentów po upływie 7-dniowego okresu wymywania. W badaniu uwzględniono 23 pacjentów w wieku od 15 do 65 roku życia z rozpoznaniem okresowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, występującego od co najmniej 2 lat, i z objawowym stadium choroby w momencie włączenia do badania. Okres leczenia/ obserwacji wynosił 1 dzień. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem czyli w grupach, do których pacjenci zostali wyjściowo przydzieleni w trakcie randomizacji.

Wpływ zastosowanych leków przeciwhistaminowych oceniano na podstawie pomiaru nasilenia objawów nosowych (ang. *relative Total Symptom Score*; rTSS) przed zastosowaniem leków oraz 24 godziny po podaniu leków przeciwhistaminowych. Oceniano także zmiany nasilenia skórnych reakcji alergicznych (bąbli pokrzywkowych i rumienia) wywołanych działaniem histaminy podanej w punktowym teście skórnym przed zastosowaniem analizowanych leków oraz 2 i 24 godziny po przyjęciu leków. Stopień nasilenia objawów nosowych, takich jak: kichanie, świąd nosa, wyciek wodnistej wydzieliny, niedrożność/uczucie zatkania nosa oraz zaczerwienienie/świąd oczu oceniano za pomocą 4-stopniowej skali (0 - brak objawów, 3 - ciężkie nasilenie objawów). Pacjenci oceniali nasilenie poszczególnych objawów w czasie ostatnich 24 godzin, a suma nasilenia wszystkich objawów odzwierciedlała wartość parametru rTSS (ang. *relative Total Symptom Score*). Kryterium włączenia do badania stanowiła wyjściowa wartość rTSS ≥ 6 .

Wyjściowe wartości parametru rTSS były porównywalne w obu grupach (średnio: $11,4 \pm 2,2$). W okresie 24 godzin, po podaniu leków przeciwhistaminowych obserwowano, że nasilenie objawów nosowych mierzone w postaci parametru rTSS uległo istotnej statystycznie redukcji względem wartości wyjściowych zarówno po przyjęciu pojedynczej dawki desloratadyny ($11,3 \pm 2,5$ vs $7,9 \pm 2,4$; $p < 0,05$), jak i pojedynczej dawki lewocetyryzyny ($11,53 \pm 2,2$ vs $8,0 \pm 2,0$; $p < 0,05$). Oszacowana na podstawie dostępnych danych średnia różnica zmian wyniosła MD=0,13 (95% CI: -0,79; 1,05). Różnica zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$), a efekty kliniczne utrzymywały się przez 24 godziny od podania leków.

W zakresie oceny tylko niedrożności nosa, w czasie 24 godzin również raportowano istotną statystycznie redukcję nasilenia tego objawu w porównaniu do stanu początkowego, zarówno w wyniku zastosowania desloratadyny ($2,0 \pm 0,3$ vs $1,1 \pm 0,3$; $p < 0,05$), jak i lewocetyryzyny ($1,9 \pm 0,4$ vs $1,2 \pm 0,2$; $p < 0,05$), jednocześnie różnica zmian pomiędzy dwoma preparatami nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$) [1].

Zarówno desloratadyna, jak i lewocetyryzyna podane w dawkach pojedynczych wpłynęły na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia zmian skórnych, wielkości bąbli i rumienia po upływie 2 oraz 24 godzin od wykonania skórniego testu prowokacji histaminą i podania leków względem stanu początkowego ($p = 0,007$). Stopień redukcji nasilenia zmian skórnych względem wartości wyjściowych nie osiągnął jednak poziomu istotności statystycznej, gdy mierzony był w okresie pomiędzy 2. a 24. godziną od przyjęcia leków przeciwhistaminowych.

Wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść stosowania lewocetyryzyny względem desloratadyny w zakresie redukcji nasilenia zmian skórnych po upływie 2 godzin ($p = 0,05$) oraz 24 godzin ($p = 0,007$) od wykonania próby prowokacyjnej i podania leków przeciwhistaminowych. W odniesieniu do zmniejszenia wielkości bąbli pokrzywkowych istotną statystycznie różnicę między grupami stwierdzono tylko po upływie 2 godzin od wykonania testu skórniego i podania leków przeciwhistaminowych ($p = 0,02$); nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną w zakresie zmniejszenia wielkości bąbli pokrzywkowych w okresie 24 godzin od wykonania testu skórniego i podania leków ($p > 0,05$) [1].

Day 2004 [2]

W randomizowanym badaniu [2] III fazy przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem i grupą placebo oceniano efekty kliniczne zastosowania pojedynczych dawek desloratadyny (5 mg) i lewocetyryzyny (5 mg) u pacjentów z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, którzy zostali poddani kontrolowanej ekspozycji na ściśle określone stężenie pyłku ambrozji podawanego za pomocą komory alergenowej przez okres 7 (1 dzień) oraz 6 (2 dzień) godzin w czasie dwóch kolejnych dni. Do badania włączono łącznie 373 pacjentów z udokumentowanym, okresowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa występującym przez co najmniej 2 ostatnie sezony pylenia ambrozji, którzy zostali losowo przydzielili do jednej z 3 grup otrzymujących: desloratadynę ($n = 140$), lewocetyryzynę ($n = 141$) lub placebo ($n = 92$). Okres obserwacji wynosił 2 dni. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Badanie trwało 2 kolejne dni, ekspozycję na alergeny rozpoczęto o godzinie 8 rano pierwszego dnia, a pacjenci raportowali nasilenie objawów co 30 minut, do godziny 10 rano. W badaniu uwzględniono

pacjentów, w przypadku których suma punktów w skali oceniającej stopień nasilenia wszystkich poszczególnych objawów alergicznych wynosiła ≥ 18 (oceniane objawy: siąkanie, wyciek wydzieliny z nosa, kichanie, świąd nosa, pociąganie nosem, spływanie gęstej wydzieliny do tyłu nosa i gardła, łzawienie oczu, świąd oczu/uszu, świąd gardła i kaszel). Nasilenie większości objawów nosowych oraz ocznych oceniano w skali od 0 (brak objawów) do 5 (ciężkie nasilenie objawów, utrudniające normalne funkcjonowanie). Częstość kichania i konieczności wycierania nosa analizowano w skali 8-punktowej (od 0-5 punktów odzwierciedlających 1-5 zdarzeń do maksymalnie 8 punktów odpowiadających występowaniu >15 zdarzeń). Stopień niedrożności nosa oceniano w skali od 0 do 4 (4 - blokada nosa uniemożliwiająca jakikolwiek ruch powietrza przez nozdrza).

Analizy zmian nasilenia objawów alergicznych dokonywano w 3 okresach: od godziny 10 rano do 3 popołudniu w dniu 1. (okres 1.), od godziny 8:30 rano do 10 rano w dniu 2. (okres 2.) oraz od godziny 10 rano do 2:30 popołudniu w dniu 2. (okres 3.).

Głównym i zarazem pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu [2] była zmiana ogólnego wskaźnika nasilenia objawów (ang. *Major Symptom Complex*; MSC) w czasie okresu 1. w wyniku podania leków przeciwhistaminowych względem wartości początkowych. W badaniu oceniano także czas działania przeciwhistaminowego, zmiany parametru MSC oraz TSS (ang. *Total Symptom Score*) względem wartości wyjściowych w czasie okresu 2. oraz 3., jak i ogólne zadowolenie pacjentów w związku z podaniem leków przeciwhistaminowych.

Wyjściowe wartości parametru MSC (\pm SD) były porównywalne we wszystkich grupach (desloratadyna: $16,04 \pm 6,05$; lewocetyryzyna: $14,86 \pm 5,50$; placebo: $15,84 \pm 5,58$). Największy stopień redukcji nasilenia objawów nosowych/ocznych obserwowano w grupie pacjentów, którzy przyjęli pojedynczą dawkę lewocetyryzyny w okresie 1. Różnica zmian pomiędzy desloratadyną i lewocetyryzyną była istotna statystycznie na korzyść lewocetyryzyny, zarówno w okresie 1. ($p=0,001$), jak i okresie 2. ($p=0,015$). W drugim dniu badania (okres 3.), różnica zmian nasilenia nosowych/ocznych objawów alergicznych po ekspozycji na alergen pomiędzy grupą otrzymującą desloratadynę, a grupą przyjmującą lewocetyryzynę była istotna statystycznie na korzyść lewocetyryzyny ($p=0,010$).

Tabela 18. Zmiany ogólnego wskaźnika nasilenia objawów (ang. *major symptom complex*; MSC) względem wartości wyjściowych i różnica zmian parametru MSC pomiędzy grupami [2].

Oceniany punkt końcowy	Redukcja nasilenia objawów mierzonych za pomocą parametru MSC względem wartości wyjściowych \pm SE		Średnia różnica zmian, MD (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
	desloratadyna 5 mg	lewocetyryzyna 5 mg		
Okres 1.	-4,65 \pm 0,407	-6,51 \pm 0,406	-1,87 (95% CI: -3,00; -0,73)	0,001
Okres 2.	-3,37 \pm 0,397	-4,74 \pm 0,392	-1,37 (95% CI: -2,47; -0,27)	0,015
Okres 3.	-6,22 \pm 0,460	-7,91 \pm 0,452	-1,68 (95% CI: -2,95; -0,41)	0,010

* dane liczbowe przedstawione w publikacji [2].

Czas utrzymywania się aktywności przeciwhistaminowej wynosił 24 godziny w przypadku obu porównywanych preparatów, niemniej jednak lewocetyryzyna wykazywała istotnie większą skuteczność w zakresie redukcji nasilenia objawów mierzonych jako MSC w czasie pierwszych 24 godzin od podania (WMD= -1,88; 95% CI: -3,11; -0,64; p=0,003). Zarówno desloratadyna, jak i lewocetyryzyna wykazywały istotnie statystycznie większą skuteczność w zakresie redukcji nasilenia objawów w czasie 24 godzin od podania w porównaniu z placebo (p<0,05).

Analiza zmian nasilenia poszczególnych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie 1. po ekspozycji na alergen wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść lewocetyryzyny w porównaniu do desloratadyny w przypadku wszystkich objawów, za wyjątkiem kaszlu i świądu gardła. W czasie kolejnych okresów istotna statystycznie różnica na korzyść lewocetyryzyny utrzymywała się odpowiednio dla takich objawów jak: wyciek wydzieliny, konieczność wysikania nosa oraz kichanie w okresie 2. oraz: wyciek wydzieliny, świąd nosa, pociąganie nosem i kichanie w okresie 3.

Analiza ogólnej satysfakcji pacjentów z efektów leczenia wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem desloratadyny, a stosowaniem lewocetyryzyny (p>0,05) oraz istotnie statystycznie lepszą ocenę stopnia zadowolenia z leczenia w porównaniu z placebo (p<0,001) [2].

Ciprandi 2004 [3]

Do badania [3] przeprowadzonego z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem włączono 30 pacjentów z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z 3 grup otrzymujących: desloratadynę w dawce 5 mg/dobę (n=10), lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę (n=10) lub placebo (n=10). Okres leczenia oraz okres obserwacji wynosił 2 tygodnie. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

W badaniu oceniano zmiany nasilenia objawów nosowych, stopień drożności nosa oraz zmiany stężenia cytokin w wydzielinie błony śluzowej nosa.

Początkowe wartości parametru TSS stanowiącego sumę ocen nasilenia poszczególnych objawów nosowych były porównywalne we wszystkich grupach. Po upływie 2 tygodni leczenia wykazano istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów nosowych względem stanu początkowego, zarówno w grupie stosującej desloratadynę (p=0,01), jak i w grupie otrzymującej lewocetyryzynę (p=0,0009). Analiza zmian wskaźnika TSS wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść lewocetyryzyny względem desloratadyny (p=0,0023). Ocena zmian nasilenia poszczególnych objawów nosowych wykazała, że lewocetyryzyna wykazywała istotnie statystycznie większą skuteczność niż

desloratadyna w zakresie redukcji świądu nosa ($p=0,028$) oraz wycieku wydzieliny z nosa ($p=0,017$). W odniesieniu do zmniejszenia nasilenia niedrożności nosa i kichania nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną i lewocetyryzyną w czasie 2 tygodni leczenia ($p>0,05$).

Ocena stopnia drożności nosa za pomocą rynomanometru wykazała, że zastosowanie desloratadyny nie wpłynęło na istotną statystycznie poprawę przepływu nosowego względem stanu początkowego, co raportowano u pacjentów stosujących lewocetyryzynę ($p=0,038$).

Po upływie 2 tygodni leczenia obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną w zakresie redukcji stężenia interleukiny 4 (IL-4) w wydzielinie błony śluzowej nosa ($p>0,05$), natomiast różnica zmian stężenia IL-4 względem placebo była istotna statystycznie w przypadku obu leków przeciwhistaminowych.

Deruaz 2004 [4]

Do randomizowanego badania klinicznego [4] przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym (ang. *cross-over*) włączono 24 pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa indukowanym sezonowym pyleniem traw w wywiadzie, co udokumentowano w punktowym teście skórny lub teście immunochemicznym. Pacjentów włączono do jednej z grup, w których podano pojedyncze dawki: placebo, desloratadyny 5 mg lub lewocetyryzyny 5 mg na 4 godziny przed wykonaniem donosowych prób prowokacyjnych z wykorzystaniem roztworu alergenu (pyłki traw) o różnych stężeniach. Okres wymywania pomiędzy podaniem pojedynczych dawek leków oraz wykonaniem próby prowokacyjnej wynosił 1 tydzień. Okres obserwacji, w którym oceniano zmiany nasilenia objawów wynosił 24 godziny. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Nasilenie objawów, takich jak: świąd oraz niedrożność nosa obserwowano w czasie 10 minut po wykonaniu próby prowokacyjnej i oceniano w 10-stopniowej wizualnej skali analogowej (0-brak objawów, 10-ciężkie nasilenie).

W porównaniu do placebo zastosowanie desloratadyny, jak i lewocetyryzyny pozwoliło na istotne statystycznie zwiększenie stężenia roztworu alergenu podawanego donosowo bez nasilenia objawów alergicznych ($p<0,001$ oraz $p<0,0001$, odpowiednio dla desloratadyny oraz lewocetyryzyny).

Tabela 19. Różnice w zakresie stężenia alergenu podanego w donosowej próbie prowokacyjnej i potrzebnego do osiągnięcia progu dla istotnej różnicy pomiędzy grupami [4].

Oceniany objaw nosowy	Średnia zmian stężenia (SD)		Średnia różnica zmian, MD ± SD (95% CI)	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
	Grupa badana desloratadyna (N=24)	Grupa kontrolna lewocetytryzyna (N=24)		
łącznie	3,96 (1,73)	5,08 (1,82)	1,13 ± 2,21 (95% CI: 0,08; 2,17)	0,020
Kichanie	6,42 (2,00)	7,29 (1,57)	0,88 ± 1,73 (95% CI: 0,15; 1,60)	0,021
Wyciek wydzieliny	2,58 (2,19)	3,96 (2,65)	1,38 ± 2,57 (95% CI: 0,30; 2,53)	0,015
Przepływ nosowy (PNIF)	4,50 (1,47)	4,17 (1,79)	-0,33 ± 1,95 (95% CI: -1,16; 0,49)	0,41

* dane liczbowe przedstawione w publikacji [4].

Analiza porównawcza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść lewocetytryzyny względem desloratadyny w odniesieniu do możliwości zwiększenia stężenia alergenu niepowodującego istotnego pogorszenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ($p=0,02$). W zakresie zmiany nasilenia niedrożności nosa mierzonej zmianą wartości szczytowego przepływu wdechowego przez nos (PNIF) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną, a lewocetytryzyną ($p=0,41$). Istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami nie wykazano również w ocenie zmian nasilenia świądu nosa ($p>0,05$).

łącznie 13 pacjentów (54%) raportowało lepszą ochronę przeciwalergiczną w wyniku wcześniejszego zastosowania lewocetytryzyny, u 8 pacjentów (33%) wykazano zbliżony efekt przeciwhistaminowy w przypadku obu leków, a 3 pacjentów (13%) wykazało lepszą ochronę przed działaniem czynnika alergizującego po zastosowaniu desloratadyny. Zmniejszenie wycieku wodnistej wydzieliny z nosa raportowało 12 (50%) pacjentów, którzy otrzymali lewocetytryzyną oraz 5 (21%) pacjentów, którzy otrzymali desloratadynę (RB=1,58; 95% CI: 1,03; 2,60; $p<0,05$; NNH=4; 95% CI: 2; 54).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną, a lewocetytryzyną w zakresie zmiany stężenia interleukiny 5, interleukiny 8, eotaksyny oraz eozynofiliów w wydzielinie błony śluzowej nosa ($p>0,05$).

5.5.1.2. Populacja pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa

Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań [5], [6], [7] i brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników dotyczących skuteczności klinicznej desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetytryzyną w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, wyniki raportowane w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej w sposób opisowy.

Ciprandi 2005 [5]

Do randomizowanego badania [5] przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem w grupach równoległych włączono 30 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z 3 grup otrzymujących: desloratadynę w dawce 5 mg/dobę (n=10), lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę (n=10) lub placebo (n=10). Preparaty podawano rano przez okres 4 tygodni, w czasie których pacjenci nie przyjmowali żadnych innych leków, za wyjątkiem roztworu soli fizjologicznej podawanego donosowo. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

W badaniu oceniano zmiany nasilenia objawów nosowych, zmiany przepływu nosowego mierzonego za pomocą rynomanometru oraz stopnia niedrożności nosa, a także zmiany stężenia cytokin w wydzieliny błony śluzowej nosa. Nasilenie objawów nosowych, takich jak: niedrożność nosa, kichanie, wyciek wydzieliny oraz świądu nosa oceniano w skali 4-stopniowej (0-brak objawów, 3-ciężkie nasilenie objawów zaburzające normalne funkcjonowanie oraz sen). Suma nasilenia poszczególnych objawów stanowiła wartość wskaźnika TSS (ang. *Total Symptom Score*).

Wyjściowe wartości parametru TSS były porównywalne we wszystkich grupach. Po 4 tygodniach leczenia raportowano istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów nosowych względem stanu początkowego, zarówno w grupie pacjentów stosujących desloratadynę ($p < 0,05$), jak i wśród pacjentów przyjmujących lewocetyryzynę ($p < 0,01$). Analiza zmian parametru TSS, jak i nasilenia indywidualnych objawów w trakcie leczenia wskazała na istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii desloratadyną w porównaniu z placebo ($p < 0,05$) i brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny, a stosowaniem lewocetyryzyny ($p > 0,05$).

Wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną w zakresie redukcji stężenia interleukiny 4 (IL-4) w wydzielinie nosowej w czasie 4 tygodni leczenia ($p > 0,05$) [5].

Bocşan 2011 [6]

Do badania klinicznego [6] włączono 79 pacjentów z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zdiagnozowanym w oparciu o aktualnie obowiązujące wytyczne i na podstawie wyników punktowego testu skórniego. Pacjentów włączono do jednej z dwóch grup, w których stosowano: desloratadynę w dawce 5 mg/dobę lub lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę przez okres 4 tygodni. Pacjenci nie stosowali innego leczenia w trakcie trwania badania. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

W badaniu oceniano wpływ badanych leków przeciwhistaminowych na zmiany stężenia markerów reakcji alergicznej, takich jak interleukina 4 oraz 8 (IL-4, IL-8) w surowicy krwi, a także zmiany nasilenia objawów nosowych takich jak: wyciek wodnistej wydzieliny, niedrożność nosa, kichanie, świąd nosa oraz świąd oczu. Zmiany nasilenia objawów oceniano w skali 4-stopniowej (0-brak objawów, 3-ciężkie nasilenie). Suma ocen nasilenia poszczególnych objawów stanowiła parametr TSS (ang. *Total Symptom Score*) określający ogólne nasilenie objawów w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (TSS \geq 6 umiarkowane/ ciężkie nasilenie objawów, TSS<6 łagodne nasilenie objawów).

Po 4 tygodniach leczenia nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny, a stosowaniem lewocetyryzyny w zakresie zmian nasilenia ogólnych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa określanych za pomocą parametru TSS (p=0,85). Obserwowano istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów względem wartości wyjściowych, zarówno w grupie pacjentów otrzymujących desloratadynę (8,35 vs 1,97; p=0,0001), jak i w grupie kontrolnej (8,67 vs 1,97; p=0,0001) [6].

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną nie wykazano także w ocenie zmian stężenia interleukiny 6 (IL-6) w czasie 4 tygodni leczenia (p=0,36). Zmniejszenie stężenia IL-6 względem wartości wyjściowych raportowano u pacjentów poddanych terapii desloratadyną (p=0,0038), jak i w grupie pacjentów stosujących lewocetyryzynę (p=0,0097). Wykazano ponadto, że desloratadyna wpływa na istotną statystycznie redukcję stężenia IL-6 w surowicy krwi, ale nie wpływa na istotną zmianę stężenia IL-8 (lewocetyryzyna wpłynęła także na zmniejszenie stężenia IL-8) [6].

Lee 2004 [7]

Do randomizowanego badania [7] przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym włączono 16 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Pacjenci otrzymali pojedyncze dawki: desloratadyny (5 mg), lewocetyryzyny (5 mg), feksofenadyny (180 mg) lub placebo, a następnie, 12 godzin po podaniu leków przeciwhistaminowych poddani zostali donosowej próbie prowokacyjnej za pomocą cyklicznego monofosforanu adenozy (AMP). Okres obserwacji wynosił 1 godzinę od podania leków i próby prowokacyjnej. Wyniki podano dla populacji ITT tzn. analizę ocenianych punktów końcowych wykonano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

W badaniu oceniano zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos (ang. *Peak Nasal Inspiratory Flow*; PNIF) po upływie 60 minut od prowokacji.

Wyjściowe wartości parametru PNIF były porównywalne we wszystkich grupach. Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną oraz feksofenadyną w zakresie zmian szczytowego przepływu wdechowego w okresie 60 minut po ekspozycji na AMP ($p > 0,05$) [7].

5.5.2 Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny (porównanie bezpośrednie)

5.5.2.1. Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)

Passalacqua 2004 [1]

W badaniu klinicznym [1] nie raportowano żadnych działań niepożądanych w związku z podaniem pojedynczych dawek desloratadyny (5 mg) lub lewocetyryzyny (5 mg).

Day 2004 [2]

Desloratadyna, jak i lewocetyryzyna stosowane w badaniu [2] były dobrze tolerowane przez pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

W badaniu nie raportowano żadnych ciężkich działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały bóle głowy, jednak w większości przypadków były one określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Tabela 20. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w częstością $\geq 2\%$ w każdej z analizowanych grup (porównanie bezpośrednie; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa) [2].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=140)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=141)	RR/Peto OR (95% CI)* NNH [95% CI]*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
Działania niepożądane, łącznie, n (%)	68 (48,6%)	59 (41,8%)	1,16 (95% CI: 0,90; 1,51)	>0,05
Podrażnienie oczu, n (%)	0 (0,0%)	2 (1,4%)	Peto OR=0,135 (95% CI: 0,008; 2,174)	>0,05
Niestrawność, n (%)	3 (2,1%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,55 (95% CI: 0,78; 73,18)	>0,05
Nudności, n (%)	1 (0,7%)	3 (2,1%)	0,34 (95% CI: 0,05; 2,31)	>0,05
Ból gardła i krtani, n (%)	4 (2,9%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,61 (95% CI: 1,06; 54,57) NNH=35 [15; 635]	<0,05
Zmęczenie, n (%)	7 (5,0%)	3 (2,1%)	2,35 (95% CI: 0,68; 8,22)	>0,05
Alergia sezonowa, n (%)	4 (2,9%)	5 (3,5%)	0,81 (95% CI: 0,24; 2,72)	>0,05
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	6 (4,3%)	8 (5,7%)	0,75 (95% CI: 0,28; 2,03)	>0,05
Ból głowy, n (%)	11 (7,9%)	11 (7,8%)	1,01 (95% CI: 0,46; 2,20)	>0,05
Ból zatok, n (%)	9 (6,4%)	6 (4,3%)	1,51 (95% CI: 0,57; 3,99)	>0,05

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=140)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=141)	RR/Peto OR (95% CI)* NNH [95% CI]*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
Senność, n (%)	1 (0,7%)	3 (2,1%)	0,34 (95% CI: 0,05; 2,31)	>0,05
Napięciowe bóle głowy, n (%)	15 (10,7%)	7 (5,0%)	2,16 (95% CI: 0,93; 5,02)	>0,05
Zatkanie nosa, n (%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	2,01 (95% CI: 0,27; 15,28)	>0,05
Łącznie senność/ zmęczenie [^] , n (%)	8 (5,7%)	6 (4,3%)	1,34 (95% CI: 0,05; 3,62)	>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%)	2 (1,4%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,50 (95% CI: 0,47; 120,44)	>0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą Peto OR. [^] jeden pacjent, który otrzymał lewocetyryzynę raportował wystąpienie zarówno senności, jak i zmęczenia.

Pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących desloratadynę w dawce 5 mg/dobę, a grupą kontrolną otrzymującą lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, podrażnienia oczu, niestrawności, nudności, zmęczenia, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, bólów zatok, senności, napięciowego bólu głowy zatkanie nosa oraz łącznie senności i zmęczenia; w każdym przypadku $p > 0,05$). Obserwowano jednak istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do większego ryzyka wystąpienia bólu gardła i krtani w grupie badanej ($p < 0,05$). Parametr NNH wyniósł 35, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny trzydziestu pięciu pacjentom wiąże się z wystąpieniem bólu gardła i krtani dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 2 dni.

W badaniach [3], [4] brak szczegółowych informacji z zakresu profilu bezpieczeństwa.

5.5.2.2. Populacja pacjentów z przewlekłym (okresowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (na podstawie wyników randomizowanego badań klinicznych)

Ciprandi 2005 [5]

Terapia desloratadyną lub lewocetyryzyną przez okres 4 tygodni oceniana w badaniu klinicznym [5] była dobrze tolerowana przez pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Jedynie 1 pacjent z grupy badanej zgłaszał wystąpienie sedacji o łagodnym nasileniu.

W badaniach [6], [7] brak szczegółowych informacji z zakresu profilu bezpieczeństwa.

5.5.2.3. Populacja pacjentów z przewlekłym (okresowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (na podstawie wyników badania o niższej wiarygodności – badanie retrospektywne)

Layton 2006 [8]

W retrospektywnym badaniu klinicznym [8] oceniano ryzyko wystąpienia senności i sedacji w trakcie 30 pierwszych dni leczenia za pomocą desloratadyny lub lewocetyryzyny za pomocą obserwacyjnej kohortowej metody monitorowania leczenia po wypisaniu recepty na lek (ang. *Prescription-Event Monitoring*; PEM). Badanie przeprowadzono w Wielkiej Brytanii.

Pacjenci, którym zaordynowano desloratadynę lub lewocetyryzynę zostali zidentyfikowani w systemie *National Health Service* (NHS) na podstawie bazy danych prowadzonej przez *Prescription Pricing Authority* (PPA). Odpowiednio przygotowany kwestionariusz wysłano do lekarzy pierwszego kontaktu, którzy przepisywali oceniane preparaty, co najmniej 6 miesięcy po dacie wypisania pierwszej recepty dla każdego pacjenta.

Analizowane kohorty składała się z ponad 24 000 pacjentów i były porównywalne pod względem demograficznym (średnia wieku: 37 lat; 60% kobiet). Najczęstszym wskazaniem do stosowania obu leków było alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa bez współistniejącej astmy/świszczącego oddechu (54%).

Tabela 21. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia senności/sedacji [8].

Substancja	Całkowita liczba zdarzeń w całej kohorcie w czasie pierwszego miesiąca obserwacji	OR (95% CI) (surowy) [liczba przypadków w grupach] (n=24 195)	OR (95% CI) (adjustowany do płci) [liczba przypadków w grupach] (n=23 718)
Desloratadyna	9/11 828 (0,08%)	4,90 (95% CI: 2,40; 10,02) [9 vs 46]	4,92 (95% CI: 2,41; 10,06) [9 vs 46]
Lewocetyryzyna	46/12 367 (0,37%)		

Wartości podane w publikacji referencyjnej [8].

Częstotliwość pierwszych raportowanych przypadków senności/sedacji była niska i wynosiła 0,08% (9 pacjentów) w przypadku stosowania desloratadyny oraz 0,37% (46 pacjentów) w wyniku przyjmowania lewocetyryzyny. Obserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść desloratadyny ($p < 0,0001$).

Analizowane działania niepożądane występowały wcześniej w przypadku leczenia desloratadyną niż w czasie stosowania lewocetyryzyny (50% w czasie pierwszych 7 vs 14 dni obserwacji), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie ($p = 0,6487$). Niemniej jednak, wraz ze wzrostem kumulatywnej liczby zdarzeń w grupie pacjentów stosujących desloratadynę, różnica ta w odniesieniu do desloratadyny osiągnęła poziom istotności statystycznej (46 vs 28,09; $p < 0,0001$) [8].

Poza sennością/sedacją, jako dodatkowo oceniane działania niepożądane będące efektem depresyjnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy uwzględniono m.in.: zawroty głowy, bóle głowy, migrenę, utratę świadomości, splątanie, złe samopoczucie/niepokój.

Tabela 22. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia senności/sedacji i wybranych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy [8].

Substancja	Całkowita liczba zdarzeń w całej kohorcie w czasie pierwszego miesiąca obserwacji	OR (95% CI) (surowy) [liczba przypadków w grupach] (n=24 195)	OR (95% CI) (adjustowany do płci) [liczba przypadków w grupach] (n=23 718)
Desloratadyna	9/11 828 (0,08%)	5,12 (95% CI: 2,51; 10,43) [9 vs 48]	5,13 (95% CI: 2,51; 10,45) [9 vs 48]
Lewocetyryzyna	48/12 367 (0,39%)		

Wartości podane w publikacji referencyjnej [8].

Wartość OR (oszacowana w zależności od płci pacjentów) wynosząca 5,13 (95% CI: 2,51; 10,45) wskazuje, że stosowanie lewocetyryzyny związane jest ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy, łącznie z nadmierną sennością i sedacją w porównaniu do desloratadyny w okresie obserwacji wynoszącym 30 dni.

5.5.3. Podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa

Tabela 23. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Okres obserwacji	Analizowana populacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wartość parametrów: RB/RR/ Peto OR/ MD/ WMD [95% CI]*	Komentarz		
Łagodzenie objawów związanych z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa									
Porównanie bezpośrednie									
Zmiany nasilenia łącznych objawów nosowych w czasie 24 godzin od podania leków (rTSS) **	[1]	24 godziny	ITT	Desloratadyna w dawce pojedynczej 5 mg	Lewocetyryzyna w dawce pojedynczej 5 mg	WMD=0,13 (95% CI: -0,79; 1,05).	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).		
Zmiany nasilenia niedrożności nosa w czasie 24 godzin od podania leków	[1]					bd	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).		
Redukcja nasilenia łącznych objawów nosowych i nienosowych (MSC) (w czasie ekspozycji na alergen)	[2]	10 am - 3 pm w dniu 1. **				[^] MD= -1,87 (95% CI: -3,00; -0,73)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05).		
		8:30 - 10 am w dniu 2.				[^] MD= -1,37 (95% CI: -2,47; -0,27)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05).		
		10 am - 2:30 pm w dniu 2.				[^] MD= -1,68 (95% CI: -2,95; -0,41)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05).		
Ocena ogólnej satysfakcji pacjentów z efektów leczenia	[2]	2 dni				na	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).		
Zmiany nasilenia łącznych objawów nosowych (TSS) **	[3]	2 tygodnie				Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Lewocetyryzyna w dawce 5 mg/dobę	na	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05).
Zmiany nasilenia niedrożności nosa mierzone za pomocą rynomanometru	[3]							na	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05).
Zmiany stężenia IL-4 w wydzielinie błony śluzowej nosa	[3]							na	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmiany w zakresie stężenia alergenu niepowodującego istotnego pogorszenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (łącznie) ***	[4]	24 godziny				Desloratadyna w pojedynczej dawce – 5 mg	Lewocetyryzyna w pojedynczej dawce – 5 mg	[^] MD=1,13 (95% CI: 0,08; 2,17)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05).
Zmiany nasilenia kichania	[4]		[^] MD=0,88 (95% CI: 0,15; 1,60)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05).					
Zmiana nasilenia wycieku wydzieliny	[4]		[^] MD=1,38 (95% CI: 0,30; 2,53)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05).					

5.5. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetytryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (porównanie bezpośrednie)



Zmiana szczytowego przepływu wdechowego przez nos (PNIF)	[4]	2 dni				\wedge MD= -0,33 (95% CI: -1,16; 0,49)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Zmniejszenie wycieku wodnistej wydzieliny (w czasie ekspozycji na alergen)	[4]					RB=1,58 (95% CI: 1,03; 2,60)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetytryzyny (p<0,05).	
Zmiany stężenia IL-5, IL-8, eotaksyny oraz eozynofiliów w wydzielinie błony śluzowej nosa	[4]					na	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Działania niepożądane, łącznie	[2]					RR=1,16 (95% CI: 0,90; 1,51)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Podrażnienie oczu	[2]					Peto OR=0,135 (95% CI: 0,008; 2,174)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Niestrawność	[2]					Peto OR=7,55 (95% CI: 0,78; 73,18)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Nudności	[2]					RR=0,34 (95% CI: 0,05; 2,31)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Ból gardła i krtani	[2]					Peto OR=7,61 (95% CI: 1,06; 54,57)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetytryzyny (p<0,05).	
Zmęczenie	[2]					RR=2,35 (95% CI: 0,68; 8,22)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Alergia sezonowa	[2]					RR=0,81 (95% CI: 0,24; 2,72)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Infekcje górnych dróg oddechowych	[2]					RR=0,75 (95% CI: 0,28; 2,03)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Ból głowy	[2]					RR=1,01 (95% CI: 0,46; 2,20)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Ból zatok	[2]					RR=1,51 (95% CI: 0,57; 3,99)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Senność	[2]					RR=0,34 (95% CI: 0,05; 2,31)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Napięciowe bóle głowy	[2]					RR=2,16 (95% CI: 0,93; 5,02)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Zatkanie nosa	[2]					RR=2,01 (95% CI: 0,27; 15,28)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Łącznie senność/ zmęczenie	[2]					RR=1,34 (95% CI: 0,05; 3,62)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[2]					Peto OR=7,50 (95% CI: 0,47; 120,44)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).	
KOMENTARZ						<p>Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), podobnie jak zastosowane dawki lewocetytryzyny (na podstawie ChPL Xyzal® [195]).</p> <p>Wyniki porównania bezpośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz lewocetytryzyny podawanej w dawce 5mg/dobę nie są jednoznaczne (część ocenianych punktów końcowych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, a część wskazuje na przewagę lewocetytryzyny). Nie jednoznaczność wnioskowania można jednak tłumaczyć następującymi kwestiami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w 3 badaniach oceniano efekty zastosowania pojedynczych dawek desloratadyny lub lewocetytryzyny [1], [2], [4], a pomiaru zmian nasilenia objawów dokonywano w czasie 24 godzin od podania pojedynczych dawek leków [1] albo w czasie kilku godzin [2] lub 60 minut od podania leku i wykonania próby prowokacyjnej [4], - w 2 badaniach zastosowanie pojedynczych dawek leków skorelowane zostało z kontrolowaną, bezpośrednią ekspozycją na specyficzny alergen (próby prowokacyjne) [2], [4], - w jednym badaniu porównywane leki przeciwhistaminowe stosowane były codziennie przez okres 2 tygodni aktywnego leczenia [3]; należy też jednocześnie podkreślić, że badanie [3] było badaniem pilotażowym o zredukowanej liczbie próby, które cechuje się relatywnie niższą wiarygodnością niż duże, szczegółowo zaprojektowane badania kliniczne, - wyniki badań, w których oceniano efekty farmakodynamiczne pojedynczych dawek desloratadyny oraz lewocetytryzyny w czasie kilku godzin od podania leków, szczególnie w przypadku jednoczesnego przeprowadzenia próby prowokacyjnej cechują się mniejszym stopniem wiarygodności niż badania przeprowadzone w populacji pacjentów narażonych na 		

<p>działanie alergenów w naturalnym środowisku przez dłuższy okres czasu i jednocześnie poddanych dłuższemu leczeniu za pomocą systematycznie stosowanych dawek leków przeciwhistaminowych; schemat taki pozwoliłby wyeliminować różnice w zakresie farmakokinetyki oraz metabolizmu desloratadyny oraz lewocetytryzyny, które potencjalnie wpływają na efekty farmakodynamiczne obserwowane w krótkim okresie po podaniu pojedynczych dawek leków. Dodatkowo w czasie prób prowokacyjnych można czasami zastosować wyższe stężenia alergenów, histaminy tzn. wyższe niż takie jakie występowałyby fizjologicznie u danego pacjenta, stąd też wyniki takie nie odzwierciedlają rzeczywistej skuteczności leków przeciwhistaminowych; ponadto na co warto również zwrócić uwagę objawy wywołane są ekspozycją/próba prowokacyjną więc można podejrzewać, że pacjenci nie byli objawowi w momencie przyjmowania pojedynczych leków, a związek z istotnymi klinicznie punktami klinicznymi np. poprawą funkcjonowania pacjentów/jakości życia nie ma tu miejsca. Dodatkowo w przypadku uwzględnionych badań klinicznych z krótkim okresem obserwacji zmiany nasilenia objawów nosowych w wyniku zastosowania leków przeciwhistaminowych ocenia się tylko we wczesnej fazie relacji alergicznej wywołanej próbą, a w praktyce klinicznej ekspozycja na naturalne alergeny jest sezonowa/stała, a leki przeciwhistaminowe stosuje się w sposób dłuższy/ciągły. Ponadto, różnice w niektórych raportowanych punktach końcowych pomiędzy desloratadyną a lewocetytryzną mogą wynikać z szybszego efektu przeciwhistaminowego lewocetytryzyny w odniesieniu do desloratadyny, co związane jest ze zidentyfikowanymi różnicami pomiędzy tymi lekami w zakresie właściwości farmakokinetycznych; lewocetytryzyna szybciej osiąga stałe stężenie w surowicy krwi i jest wolniej metabolizowana niż desloratadyna [117]. Należy jednak podkreślić, że <u>nie zidentyfikowano żadnych dowodów naukowych świadczących o wpływie tych punktów końcowych na przeżycie czy jakość życia pacjentów.</u></p> <p>Wyniki porównania bezpośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz lewocetytryzyny podawanej w dawce 5mg/dobę wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (wyjątek stanowi ryzyko wystąpienia bólu gardła i krtani, które występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie lewocetytryzyny; okres obserwacji wynosił tylko 2 dni;).</p> <p>Przeprowadzenie meta-analizy wyników ww. badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetytryzyny u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [1], [2], [3], [4] było niemożliwe. Zidentyfikowane różnice dotyczyły nie tylko czynnika indukującego objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (rodzaj specyficznego alergenu), ale co istotne - punkty końcowe oceniane w poszczególnych badaniach klinicznych były różnie zdefiniowane i mierzone w różnym okresie obserwacji. Ponadto, desloratadyna i lewocetytryzyna w części badań były podawane w pojedynczych dawkach.</p>							
<p>Łagodzenie objawów związanych z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa</p> <p>Porównanie bezpośrednie</p>							
Zmiany nasilenia łącznych objawów nosowych (TSS) **	[5]	4 tygodnie	ITT	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Lewocetytryzyna w dawce 5 mg/dobę	na	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmiany nasilenia indywidualnych objawów nosowych	[5]					na	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmiany stężenia IL-4 w wydzielinie błony śluzowej nosa	[5]					na	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmiany nasilenia łącznych objawów nosowych i ocznych (TSS)	[6]					na	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmiany stężenia IL-6 w wydzielinie błony śluzowej nosa	[6]					na	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmiany szczytowego przepływu wdechowego w okresie 60 minut po próbie prowokacyjnej ***	[7]	60 minut		Desloratadyna w dawce pojedynczej 5 mg	Lewocetytryzyna w dawce pojedynczej w dawce 5 mg	na	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Wystąpienie senności/sedacji	[8]	1 miesiąc		Desloratadyna (brak danych odnośnie dawkowania)	Lewocetytryzyna (brak danych odnośnie dawkowania)	\wedge OR=4,90 (95% CI: 2,40; 10,02)	Wynik istotny statystycznie na korzyść desloratadyny (p<0,05).
Wystąpienie senności/sedacji i innych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy	[8]					\wedge OR=5,12 (95% CI: 2,51; 10,43)	Wynik istotny statystycznie na korzyść desloratadyny (p<0,05).
KOMENTARZ	Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), podobnie jak zastosowane dawki lewocetytryzyny (na podstawie ChPL Xyzal® [195]); należy jednak podkreślić, że w badaniu retrospektywnym [8] brak jest szczegółowych informacji na temat dawkowania leków.						

	<p>Wszystkie uwzględnione badania kliniczne były badaniami RCT, natomiast badanie [8] było retrospektywnym badaniem kohortowym, które charakteryzuje się niższą wiarygodnością.</p> <p>Wyniki badań długoterminowych (4 tygodnie), jak i krótkiego badania przeprowadzonego wraz z jednoczesną próbą prowokacyjną wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną, zarówno w przypadku oceny zmian nasilenia objawów przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jak i zmian stężenia markerów reakcji alergicznych w błonie śluzowej nosa.</p> <p>Wyniki porównania bezpośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny (na podstawie badania retrospektywnego) wskazują, iż desloratadyna jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczna niż lewocetyryzyna w zakresie ryzyka wystąpienia: senności/ sedacji oraz senności/ sedacji i innych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy.</p> <p>W zakresie analizowanych punktów końcowych jedynie w badaniach [5] i [6] oceniano jeden identyczny punkt końcowy z zakresu skuteczności klinicznej: zmiany nasilenia objawów nosowych oceniane za pomocą wskaźnika TSS. Próba przeprowadzenie meta-analizy wyników badań klinicznych [5] oraz [6] wskazała na brak możliwości wyekstrahowania danych liczbowych z publikacji [5], które przedstawione zostały w postaci wykresu słupkowego, co uniemożliwiło przeprowadzenie meta-analizy wyników dla ww. punktu końcowego.</p>
--	--

Bd-brak danych. Na – niemożliwe do oszacowania. * obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ** główny punkt końcowy analizowany w ramach badania klinicznego, jednocześnie stanowiący pierwszorzędowy punkt końcowy (istotny klinicznie); *** główny punkt końcowy analizowany w ramach badania klinicznego, jednocześnie stanowiący drugorzędowy punkt końcowy (surogat) ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych. W referencji [6] nie podano informacji co stanowiło główny punkt końcowy badania.

6. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (produkt leczniczy Hitaxa®; tabletki) względem wybranych komparatorów (loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny) stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką

6.1. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności (z grupą kontrolną), w których oceniano efekty kliniczne desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do loratadyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.

6.2. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie pośrednie)

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

W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa potencjalne komparatory wspólne, które mogą zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego: placebo oraz lewocetyryzyna. Zatem w przypadku populacji pacjentów z pokrzywką rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez:

- placebo na podstawie badań: [39], [40], [41]-[42], [43], [44], [45] (desloratadyna vs placebo) oraz [52] (loratadyna vs placebo),
- lewocetyryzynę na podstawie badań: [10], [11]-[12], [13] (desloratadyna vs lewocetyryzyna) oraz [53] (loratadyna vs lewocetyryzyna).

Szczegółowa ocena heterogeniczności badań klinicznych na podstawie, których można przeprowadzić porównanie pośrednie desloratadyny z loratadyną przez placebo w populacji pacjentów z pokrzywką została przedstawiona w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 18.4.).

6.2.1 Analiza skuteczności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny (porównanie pośrednie przez placebo)

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z pokrzywką przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 4-6 tygodnie oraz punktu końcowego: rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/ niepowodzenie leczenia ([39], [40], [42] vs [52]). We wszystkich badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana.

Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodni (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/ niepowodzenia leczenia, n (%) / N	14 (12,1%*)/116 [39] 13 (13,7%)/95 [40] 12 (18,5%)/65 [42]	29 (26,4%*)/110 [39] 21 (22,1%)/95 [40] 34 (47,2%)/72 [42]	11 (14%)/80 [52]	5 (6%)/79 [52]
*RR=1,03 (95% CI: 0,35; 2,98); p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Oszacowane w wyniku porównania pośredniego ryzyko względne rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ niepowodzenia zastosowanego leczenia wskazało na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny w dawce 5 mg/dobę, a stosowaniem loratadyny w dawce 10 mg/dobę przez okres leczenia/obserwacji wynoszący 4-6 tygodni we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z pokrzywką (p>0,05).

6.2.2. Analiza skuteczności klinicznej desloratadyny (tabletki) w pośrednim porównaniu do loratadyny (porównanie pośrednie przez lewocetyryzynę)

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z pokrzywką rozważano wstępnie możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez feksofenadynę na podstawie badań: [11]-[12] (desloratadyna vs lewocetyryzyna) oraz [53] (loratadyna vs lewocetyryzyna). **Ostatecznie odstąpiono jednak od przeprowadzenia porównania pośredniego przez ten komparator wspólny** m.in. ze względu na brak identycznie zdefiniowanych i ocenianych punktów końcowych w obu badaniach (w publikacji [11] przedstawiono wyniki dla zmiany nasilenia indywidualnych objawów pokrzywki oraz łączną ocenę nasilenia świądu/liczby bąbli mierzonych w odpowiednich skalach, natomiast w publikacji [53] przedstawiono tylko wartości parametru TSS będącego sumą nasilenia: świądu, liczby bąbli, wielkości bąbli, liczby

odrębnych epizodów pokrzywki. Ponadto, w publikacji [11] przedstawiono odsetek pacjentów, którzy raportowali poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu w trakcie leczenia, natomiast w publikacji [53] przedstawiono liczbę pacjentów, u których obserwowano poprawę w odniesieniu do łącznych objawów pokrzywki określonych za pomocą wskaźnika TSS.

W porównaniu pośrednim z wykorzystaniem lewocetyryzyny jako wspólnego komparatora nie wzięto pod uwagę wyników badania [10], w którym obydwie leki przeciwhistaminowe stosowano w dawkach wzrastających przez 4 tygodnie leczenia, a dawki wynoszące 5 mg/dobę podawano tylko w pierwszym tygodniu leczenia.

W związku z powyższym **przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez wspólny komparator (feksofenadyna) w zakresie skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z pokrzywką, jest na chwilę obecną niemożliwe.**

6.2.3. Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny (porównanie pośrednie przez placebo)

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z pokrzywką przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez placebo możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 4-6 tygodnie oraz punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych ([39], [40], [42] vs [52]), bólów głowy ([39], [40] vs [52]), nudności ([39] vs [52]), zmęczenia ([40] vs [52]), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych ([39], [40], [42] vs [52]). We wszystkich badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana. W żadnej z publikacji nie podano informacji odnośnie rodzaju klasyfikacji zastosowanej przy ocenie raportowanych działań niepożądanych.

Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodni (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	50 (43,1%)/116 [39] 53 (55,8%)/95 [40] 4* (6,2%)/65 [42]^	42 (38,2%)/110 [39] 41 (43,2%)/95 [40] 8* (11,1%)/72 [42]^	21 (27%)/79 [52]	27 (34%)/79 [52]
*RR=0,92 (95% CI: 0,55; 1,55); p>0,05				
Bóle głowy, n (%) / N	18 (15,5%)/116 [39] 12* (12,6%)/95 [40]	11 (10%)/110 [39] 16* (16,8%)/95 [40]	5 (6%)/79 [52]	5 (6%)/79 [52]
*RR=1,07 (95% CI: 0,29; 3,93); p>0,05				
Nudności, n (%) / N	7 (6,0%)/116 [39]	2 (1,8%)/110 [39]	1 (1%)/79 [52]	2 (3%)/79 [52]
*RR=1,66 (95% CI: 0,10; 28,41); p>0,05				
Zmęczenie, n (%) / N	8* (8,4%)/95 [40]	0 (0,0%)/95 [40]	0 (0%)/79 [52]	1 (1%)/79 [52]
*Peto OR=1,08 (95% CI: 0,02; 69,60); p>0,05				
Rezygnacja z udziału	3 (2,6%*)/116 [39]	2 (1,8%*)/110 [39]	0 (0,0%)/80 [52]	3 (4%)/79 [52]

w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%) / N	3 (3,2%)/95 [40]	2 (2,1%)/95 [40]		
	1 (15%*)/65 [42]	0 (0,0%)/72 [42]		
*RR=0,23 (95% CI: 0,01; 5,47); p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ działania niepożądane określone jako związane z zastosowanym leczeniem.

Oszacowane ryzyko względne wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, bólów głowy, nudności, zmęczenia oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni wskazało na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę a loratadyną podawaną w dawce 10 mg/dobę (w każdym przypadku p>0,05).

6.2.4. Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) w porównaniu do loratadyny (porównanie pośrednie przez lewocetyryzynę)

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z pokrzywką przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną przez lewocetyryzynę możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 4 tygodnie oraz punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, senności, bólów głowy, suchości w jamie ustnej ([11]-[12] vs [53]). We wszystkich badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana. Nie podano informacji odnośnie metody klasyfikacji obserwowanych działań niepożądanych.

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 tygodnie (porównanie pośrednie przez lewocetyryzynę; pokrzywka).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę [11]-[12]	Wspólny komparator		Grupa badana loratadyna 10 mg/dobę [53]
		lewocetyryzyna 5 mg/dobę	lewocetyryzyna 5 mg/dobę	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	131*/448	148*/438	3/30	5/30
*RR=0,52 (95% CI: 0,13; 2,01); p>0,05				
Senność, n (%) / N	13 (2,9%)/448	26 (5,9%)/438	3/30	2/30
*RR=0,73 (95% CI: 0,12; 4,60); p>0,05				
Bóle głowy, n (%) / N	15 (3,3%)/448	7 (1,6%)/438	0/30	1/30
*RR=0,70 (95% CI: 0,03; 18,63); p>0,05				
Suchość w jamie ustnej, n (%) / N	3 (0,7%)/448	6 (1,4%)/438	0/30	1/30
*RR=0,16 (95% CI: 0,01; 5,13); p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę z loratadyną podawaną w dawce 10 mg/dobę za pomocą wspólnego komparatora – lewocetyryzyny wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, senności, bólów głowy oraz suchości w jamie ustnej (w każdym przypadku p>0,05) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

6.2.5. Podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny w pośrednim porównaniu z loratadyną we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z pokrzywką

Tabela 27. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i loratadyny w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Okres obserwacji	Analizowana populacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wspólny komparator	Wartość parametrów: RB/RR/ Peto OR [95% CI]*	Komentarz					
Łagodzenie objawów związanych z pokrzywką													
W ramach analizy klinicznej niemożliwe okazało się przeprowadzenie bezpośredniego porównania desloratadyny i loratadyny w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.													
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/ niepowodzenia leczenia	[39], [40], [42] vs [52]	4-6 tygodni	ITT	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Loratadyna w dawce 10 mg/dobę	placebo	RR=1,03 (95% CI: 0,35; 2,98)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).					
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[39], [40], [42] vs [52]						RR=0,92 (95% CI: 0,55; 1,55)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).					
Bóle głowy	[39], [40] vs [52]						RR=1,07 (95% CI: 0,29; 3,93)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).					
Nudności	[39] vs [52]						RR=1,66 (95% CI: 0,10; 28,41)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).					
Zmęczenie	[40] vs [52]						Peto OR=1,08 (95% CI: 0,02; 69,60);	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).					
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[39], [40], [42] vs [52]						RR=0,23 (95% CI: 0,01; 5,47)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).					
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[11]-[12] vs [53]	4 tygodnie						lewocetyryzyna w dawce 5 mg/dobę	RR=0,52 (95% CI: 0,13; 2,01)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).			
Senność	[11]-[12] vs [53]								RR=0,73 (95% CI: 0,12; 4,60)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).			
Bóle głowy	[11]-[12] vs [53]								RR=0,70 (95% CI: 0,03; 18,63)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).			
Suchość w jamie ustnej	[11]-[12] vs [53]								RR=0,16 (95% CI: 0,01; 5,13)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).			
KOMENTARZ	Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), analogicznie jak dawki loratadyny (na podstawie ChPL Claritine® [193]) oraz lewocetyryzyny (na podstawie ChPL Xyzal® [195]). Wyniki porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny w dawce 10 mg/dobę z wykorzystaniem												

	<p>dwóch różnych komparatorów wspólnych wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie skuteczności klinicznej (porównanie przez placebo), jak i profilu bezpieczeństwa (porównanie przez placebo oraz lewocetyryzyna). Wyniki oszacowane w wyniku porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością, ponieważ charakteryzują się one relatywnie niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie, a także wiążą się z pewnymi ograniczeniami poszczególnych badań włączonych do takich porównań, które szczegółowo omówiono w rozdz. 14. dotyczącym ograniczeń analizy klinicznej. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, iż jednym z ograniczeń porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora jest różny okres leczenia/obserwacji, który w badaniach dotyczących desloratadyny wynosił 6 tygodni, natomiast w badaniu oceniającym loratadynę względem placebo – 4 tygodnie. Ponadto, badanie [53], które zostało wykorzystane w porównaniu pośrednim z wykorzystaniem lewocetyryzyny jako wspólnego komparatora dla takiego samego okresu obserwacji (4 tygodnie) cechowało się niską wiarygodnością (badanie jednośrodkowe bez zamaskowania z małą liczebnością próby). Warto również podkreślić, że porównywane dawki desloratadyny i loratadyny nie były identyczne; w przypadku desloratadyny będącej farmakologicznie czynnym metabolitem loratadyny stosowano niższe dawki (5 mg/dobę) niż w przypadku loratadyny (10 mg/dobę) co jednak nie wpłynęło na wystąpienie istotnych różnic pomiędzy grupami.</p>						
KOMENTARZ	[11]-[12] vs [53]	4 tygodnie	ITT	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Loratadyna w dawce 10 mg/dobę	lewocetyryzyna w dawce 5 mg/dobę	Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny względem loratadyny z wykorzystaniem lewocetyryzyny jako wspólnego komparatora jest przeciwwskazane, ze względu na brak identycznie zdefiniowanych i ocenianych punktów końcowych w obu badaniach klinicznych.
KOMENTARZ	[10] vs [53]		ITT				Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny względem loratadyny w oparciu o badanie [10] oraz [53] jest przeciwwskazane, ponieważ w badaniu klinicznym [10] desloratadyna oraz lewocetyryzyna stosowane były w dawkach wzrastających przez 4 tygodnie leczenia, a dawki wynoszące 5 mg/dobę podawano tylko w pierwszym tygodniu leczenia.

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

6.3. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności (z grupą kontrolną), w których oceniano efekty kliniczne desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do cetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.

6.4. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie pośrednie)

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

W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jeden potencjalny komparator wspólny, który może zostać wykorzystany w ramach porównania pośredniego: placebo w przypadku pokrzywki. Zatem w przypadku populacji pacjentów z pokrzywką rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez:

- placebo na podstawie badań: [39], [40], [41]-[42], [43], [44], [45] (desloratadyna vs placebo) oraz [59], [60] (cetyryzyna vs placebo).

Szczegółowa ocena heterogeniczności badań klinicznych, na podstawie których można przeprowadzić porównanie pośrednie desloratadyny z cetyryzyną przez placebo w populacji pacjentów z pokrzywką została przedstawiona w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 18.4.).

6.4.1 Analiza skuteczności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny (porównanie pośrednie przez placebo)

W zakresie oceny skuteczności klinicznej dotyczącej pacjentów z pokrzywką przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez placebo możliwe było dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 4-6 tygodnie oraz punktów końcowych: rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ niepowodzenia leczenia ([39], [40], [42] vs [59]), poprawa w ocenie lekarzy ([39], [42] vs [59]). Oceniany punkt końcowy: poprawa w ocenie lekarzy prowadzących definiowany był jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów pokrzywki (w skali 0-5: całkowite

ustąpienie objawów; brak zmian/pogorszenie objawów). We wszystkich badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana.

Tabela 28. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/niepowodzenia zastosowanego leczenia oraz odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie poprawy w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/niepowodzenia leczenia, n (%) / N	14 (12,1%*)/116 [39]	29 (26,4%*)/110 [39]	13* (21%)/60 [59]	2* (3%)/62 [59]
	13 (13,7%)/95 [40]	21 (22,1%)/95 [40]		
	12 (18,5%)/65 [42]	34 (47,2%)/72 [42]		
*RR=3,17 (95% CI: 0,72; 14,01); p>0,05				
Poprawa w ocenie lekarzy**, n (%) / N	56* (48,3%)/116 [39]^	30* (27,3%)/110 [39]^	27* (47%)/57 [59]	44* (75%)/60 [59]
	45* (68,8%)/65 [42]	26* (36,8%)/72 [42]		
*RB=1,19 (95% CI: 0,80; 1,78); p>0,05				

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ** w odniesieniu od objawów pokrzywki ocenianych łącznie. ^ łączna ocena lekarzy oraz pacjentów.

Oszacowane w wyniku porównania pośredniego ryzyko względne rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia/wystąpienia niepowodzenia leczenia, jak również w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia poprawy wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną dla okresu leczenia/obserwacji wynoszącego 4-6 tygodni (w obu przypadkach p>0,05).

6.4.2 Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny (porównanie pośrednie przez placebo)

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącej pacjentów z pokrzywką przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną przez placebo możliwe było jedynie dla okresu leczenia/ obserwacji wynoszącego 4-6 tygodnie oraz punktów końcowych – ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych ([39], [40], [42] vs [59]), bólów głowy ([39], [40] vs [59]), suchości w jamie ustnej ([39] vs [59]), zmęczenia ([40] vs [59]), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych ([39], [40], [42] vs [59], [60]). We wszystkich badaniach wyniki wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono dla populacji ITT pomimo, że w referencyjnych publikacjach nie została ona zdefiniowana. W żadnej z publikacji nie podano informacji odnośnie rodzaju klasyfikacji zastosowanej do oceny obserwowanych działań niepożądanych.

Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodni (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Wspólny komparator		Grupa badana cetyryzyna 10 mg/dobę
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%) / N	50 (43,1%)/116 [39] 53 (55,8%)/95 [40] 4* (6,2%)/65 [42]^	42 (38,2%)/110 [39] 41 (43,2%)/95 [40] 8* (11,1%)/72 [42]^	15* (25%)/60 [59]	24* (39%)/62 [59]
	*RR=0,76 (95% CI: 0,43; 1,36); p>0,05			
Bóle głowy, n (%) / N	18 (15,5%)/116 [39] 12* (12,6%)/95 [40]	11 (10%)/110 [39] 16* (16,8%)/95 [40]	10 (17%)/60 [59]	11 (18%)/62 [59]
	*RR=1,01 (95% CI: 0,40; 2,53); p>0,05			
Suchość w jamie ustnej, n (%) / N	6 (5,2%)/116 [39]	5 (4,5%)/110 [39]	0 (0,0%)/60 [59]	2 (3%)/62 [59]
	*RR=0,24 (95% CI: 0,01; 5,95); p>0,05			
Zmęczenie, n (%) / N	8* (8,4%)/95 [40]	0 (0,0%)/95 [40]	0 (0,0%)/60 [59]	5 (8%)/62 [59]
	*Peto OR=1,04 (95% CI: 0,11; 10,14); p>0,05			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%) / N	3 (2,6%*)/116 [39] 3 (3,2%)/95 [40] 1 (15%*)/65 [42]	2 (1,8%*)/110 [39] 2 (2,1%)/95 [40] 0 (0,0%)/72 [42]	0 (0%)/60 [59] 4 (6,2%*)/65 [60]	2 (3,2%)/62 [59] 1 (1,7%*)/60 [60]
	*RR=2,26 (95% CI: 0,27; 18,61); p>0,05			

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ działania niepożądane określone jako związane z zastosowanym leczeniem.

Oszacowane w wyniku porównania pośredniego ryzyko względne wystąpienia: jakiegokolwiek działań niepożądanych, bólów głowy, suchości w jamie ustnej, zmęczenia oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę a cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę (w każdym przypadku p>0,05).

6.4.3. Podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny w pośrednim porównaniu z cetyryzyną we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z pokrzywką

Tabela 30. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Okres obserwacji	Analizowana na populacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wspólny komparator	Wartość parametrów: RB/RR/ Peto OR [95% CI]*	Komentarz
Łagodzenie objawów związanych z pokrzywką								
W ramach analizy klinicznej niemożliwe okazało się przeprowadzenie bezpośredniego porównania desloratadyny i cetyryzyny w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.								
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/niepowodzenia leczenia	[39], [40], [42] vs [59]	4-6 tygodni	ITT	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Cetyryzyna w dawce 10 mg/dobę	placebo	RR=3,17 (95% CI: 0,72; 14,01)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Poprawa w ocenie lekarzy (ustąpienie ogólnych objawów pokrzywki)	[39], [42] vs [59]						RB=1,19 (95% CI: 0,80; 1,78)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[39], [40], [42] vs [59]						RR=0,76 (95% CI: 0,43; 1,36)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Bóle głowy	[39], [40] vs [59]						RR=1,01 (95% CI: 0,40; 2,53)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Suchość w jamie ustnej	[39] vs [59]						RR=0,24 (95% CI: 0,01; 5,95)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmęczenie	[40] vs [59]						Peto OR=1,04 (95% CI: 0,11; 10,14)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[39], [40], [42] vs [59], [60]						RR=2,26 (95% CI: 0,27; 18,61)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
KOMENTARZ	<p>W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jeden potencjalny komparator wspólny - placebo, które mógł być wykorzystany w ramach porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny względem cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką. Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), analogicznie jak dawki cetyryzyny (na podstawie ChPL Zyrtec® [194]).</p> <p>Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Wyniki oszacowane w wyniku porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością, ponieważ charakteryzują się one relatywnie niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie, a także wiążą się z pewnymi ograniczeniami poszczególnych badań włączonych do takich porównań, które szczegółowo omówiono w rozdz. 14. dotyczącym ograniczeń analizy klinicznej. Jednym z ograniczeń porównania pośredniego jest różny okres leczenia/obserwacji, który w badaniach dotyczących desloratadyny wynosił 6 tygodni, natomiast w badaniu oceniającym efektywność kliniczną cetyryzynę względem placebo – 4 tygodnie.</p>							

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

6.5. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką: [10] lub z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną: [11]-[12], [13] (abstrakt).

W przypadku powyższych badań klinicznych rozważono możliwość przeprowadzenia meta-analizy ich wyników. Szczegółowa ocena heterogeniczności badań klinicznych na podstawie, których można przeprowadzić meta-analizę dotyczących desloratadyny z lewocetyryzyną w populacji pacjentów z pokrzywką [10], [11]-[12], [13] została przedstawiona w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 18.4.). Ostatecznie w opinii analityków **przeprowadzenie meta-analizy pomiędzy badaniami bezpośrednio porównującymi desloratadynę z lewocetyryzyną w analizowanym wskazaniu jest niemożliwe** (szczegóły patrz rozdz. 18.4.). W związku z powyższym przedstawiono wyniki pojedynczych badań klinicznych.

6.5.1 Analiza skuteczności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny (porównanie bezpośrednie)

Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań [10], [11]-[12], [13], brak możliwości wyekstrahowania odpowiednich wartości liczbowych odnośnie zmian analizowanych parametrów oraz brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników dotyczących skuteczności klinicznej desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z w przewlekłą pokrzywką, wyniki raportowane w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej w sposób opisowy.

6.5.1.1. Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką

Staevska 2010 [10]

Do badania [10] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem włączono 80 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki, którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących desloratadynę lub lewocetyryzynę przez okres 4 tygodni. Terapię lekami przeciwhistaminowymi rozpoczęto od standardowej dawki 5 mg/dobę, którą zwiększano co tydzień do 10 mg, a następnie 20 mg/dobę w przypadku obu preparatów. W razie braku poprawy w 3. tygodniu leczenia w wyniku zastosowania określonego preparatu wprowadzano lek alternatywny w dawce 20

mg. Okres leczenia wynosił 1 tydzień dla każdej z analizowanych dawek, a okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT tj. w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem czyli grupach, do których pacjenci zostali wyjściowo przydzieleni w trakcie randomizacji.

Przed rozpoczęciem badania pacjenci oceniali wystąpienie i nasilenie objawów pokrzywki w czasie ostatnich 3 dni oraz określali stopień dyskomfortu związanego z chorobą za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS). Zmiany nasilenia objawów pokrzywki oceniano w 4-stopniowej skali (0-brak objawów, 3-ciężkie nasilenie). Zmiany jakości życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza CU-QoL (ang. *Chronic Urticaria - Quality of Life*).

Wykazano, że 4-krotne zwiększenie standardowych dawek desloratadyny lub lewocetyryzyny (5 mg/dobę) wiąże się z polepszeniem kontroli objawów przewlekłej pokrzywki bez jednoczesnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Istotnie statystycznie zwiększenie skuteczności podwyższonych dawek preparatów względem dawek standardowych było obserwowane zarówno w przypadku desloratadyny ($p=0,002$), jak i lewocetyryzyny ($p<0,001$). Korzyści kliniczne raportowane w przypadku 22 pacjentów otrzymujących lewocetyryzynę były istotnie statystycznie większe niż w przypadku 12 pacjentów z grupy poddanej terapii desloratadyną ($p<0,04$).

Po zakończeniu 3. tygodnia leczenia pacjenci w obu grupach, u których nadal występowały objawy pokrzywki zostali włączeni do terapii alternatywnym preparatem. Z grupy 25 pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie desloratadyną w dawce 20 mg, u 7 pacjentów objawy pokrzywki ustąpiły po zastosowaniu lewocetyryzyny, podczas gdy zmiana leczenia na desloratadynę u 18 pacjentów, którzy nie odpowiadali na pierwotną terapię lewocetyryzyną nie wpłynęła na zmianę nasilenia zmian skórnych

Ocena stopnia dyskomfortu związanego z objawami pokrzywki za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) umożliwiła podział pacjentów na 3 grupy: pacjentów odpowiadających na leczenie niskimi dawkami (10% pacjentów, u których dawka 5 mg desloratadyny lub lewocetyryzyny powoduje >90% poprawę), pacjentów nieodpowiadających na leczenie (15% pacjentów, u których dawka 20 mg desloratadyny lub lewocetyryzyny powoduje <10% poprawę) oraz pacjentów odpowiadających na leczenie wysokimi dawkami (75% pacjentów raportujących poprawę w wyniku zastosowania wysokich dawek leków przeciwhistaminowych). Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w dawkach 5 mg, 10 mg oraz 20 mg i wykazujących ponad 50% poprawę w zakresie odczucia komfortu w przebiegu pokrzywki wynosił odpowiednio: 41%, 56% oraz 63% w grupie pacjentów otrzymujących desloratadynę oraz 52%, 65% oraz 74% w przypadku stosowania lewocetyryzyny.

Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, którzy raportowali >50% poprawę w zakresie odczucia komfortu ocenianego w skali VAS w czasie leczenia przewlekłej pokrzywki [10].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=40) n (%)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=40) n (%)	RB (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Dawka 5 mg	16 (41%)	21 (52%)	0,76 (95% CI: 0,47; 1,22)	>0,05
Dawka 10 mg	22 (56%)	26 (65%)	0,85 (95% CI: 0,58; 1,21)	>0,05
Dawka 20 mg	25 (63%)	30 (74%)	0,83 (95% CI: 0,60; 1,12)	>0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną i lewocetyryzyną w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia >50% poprawy dotyczącej odczucia komfortu ocenianego w skali VAS ($p > 0,05$)

Jakość życia pacjentów oceniano na podstawie kwestionariusza CU-QoL, w którym określano: nasilenie świądu, powiększanie się zmian skórnych, wpływ zmian na codzienną aktywność, jakość snu, wygląd oraz ograniczenia związane z objawami pokrzywki. Wykazano, że poprawa jakości życia zwiększała się wraz ze zwielokrotnieniem dawek leków przeciwhistaminowych, przy czym korzyści ze stosowania lewocetyryzyny były większe niż w przypadku stosowania desloratadyny.

6.5.1.2. Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną

Potter 2009 [11]-[12]

Do wielośrodkowego badania klinicznego [11]-[12] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem włączono pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Pacjentów w losowy sposób przydzielono do jednej z dwóch grup: otrzymującej desloratadynę w dawce 5 mg/dobę ($n=448$) lub lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę ($n=438$). Okres leczenia/obserwacji wynosił 4 tygodnie. tj. w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem czyli grupach, do których pacjenci zostali wyjściowo przydzieleni w trakcie randomizacji.

Pacjenci oceniali stopień nasilenia i czas trwania świądu skóry przez ostatnie 24 godziny, a także liczbę i rozmiar bąbli pokrzywkowych w skali 4-stopniowej występujących w godzinach wieczornych w trakcie całego trwania badania.

Nasilenie świądu oceniano w skali 4-stopniowej (0-brak objawów, 3-ciężkie nasilenie świądu zaburzające codzienną aktywność i/lub sen). Czas trwania świądu oceniano według punktacji: 0-brak, 1- <1 godzina, 2- 1-6 godzin, 3- >6 godzin. Liczbę bąbli pokrzywkowych oceniano zgodnie z punktacją: 0-brak bąbli, 1- do 20 bąbli w czasie 24 godzin, 2- 21-50 bąbli/24 godziny, 3- ponad 50 bąbli/24 godziny.

Tabela 32. Zmiany nasilenia objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej względem wartości wyjściowych i różnica zmian pomiędzy grupami [11].

Oceniany punkt końcowy		Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę (n=443/444 [^]) średnia zmiana (SE)	Grupa kontrolna lewocetytryzyna 5 mg/dobę (n=434) średnia zmiana (SE)	Średnia różnica zmian, MD (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
objawu	okres leczenia				
Nasilenie świądu	1. tydzień	1,18 (0,04)	1,02 (0,04)	0,16 (95% CI: 0,07; 0,26)	<0,001
	4 tygodnie	0,99 (0,04)	0,86 (0,04)	0,13 (95% CI: 0,04; 0,22)	0,004
Czas trwania świądu	1. tydzień	1,24 (0,04)	1,08 (0,04)	0,16 (95% CI: 0,06; 0,26)	0,002
	4 tygodnie	1,05 (0,04)	0,93 (0,04)	0,12 (95% CI: 0,03; 0,22)	0,009
Liczba bąbli	1. tydzień	1,05 (0,04)	0,96 (0,04)	0,09 (95% CI: -0,00; 0,18)	0,054
	4 tygodnie	0,89 (0,04)	0,85 (0,04)	0,04 (95% CI: -0,04; 0,13)	0,353
Wielkość bąbli	1. tydzień	1,12 (0,04)	1,01 (0,04)	0,11 (95% CI: 0,01; 0,21)	0,025
	4 tygodnie	0,97 (0,04)	0,89 (0,04)	0,08 (95% CI: -0,01; 0,17)	0,085
Łączna ocena nasilenia CIU ^{^^}	1. tydzień	2,23 (0,08)	1,98 (0,08)	0,25 (95% CI: 0,08; 0,43)	0,005
	4 tygodnie	1,88 (0,07)	1,71 (0,07)	0,17 (95% CI: 0,01; 0,34)	0,041

[^] liczebność grupy w 1. tygodniu/liczebność grupy brana pod uwagę w ocenie całego okresu leczenia. ^{^^} łącznie dla nasilenia świądu oraz liczby bąbli pokrzywkowych. *wartości podane w publikacji referencyjnej [11].

Wykazano, że zarówno desloratadyna, jak i lewocetytryzyna wpłynęły na zmniejszenie nasilenia świądu w już czasie pierwszego tygodnia leczenia względem wartości wyjściowych. Różnice zmian nasilenia świądu pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść lewocetytryzyny od dnia 1. (MD=0,15; 95% CI: 0,03; 0,27; p=0,013) poprzez cały okres leczenia (p=0,004). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną, a lewocetytryzyną w zakresie zmian liczby bąbli pokrzywkowych zarówno w pierwszym tygodniu leczenia (p=0,054), jak i w całym okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie (p=0,353), a także w odniesieniu do zmian wielkości bąbli pokrzywkowych w czasie 4 tygodni leczenia (p=0,085). W ocenie łącznych zmian nasilenia objawów pokrzywki wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lewocetytryzyny względem desloratadyny (p=0,041).

Tabela 33. Zmiany nasilenia świądu w czasie pierwszego tygodnia leczenia [11].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę (N=443) n (%)	Grupa kontrolna lewocetytryzyna 5 mg/dobę (N=434) n (%)	RB/RR (95% CI)* NNH (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Brak świądu/łagodne nasilenie	208* (47%)	243* (56%)	RB=0,84 (95% CI: 0,74; 0,95) NNH=12 [7; 42]	<0,05
Umiarkowane nasilenie świądu	182* (41%)	161* (37%)	1,11 (95% CI: 0,94; 1,31)	>0,05
Ciężkie nasilenie świądu	58* (13%)	30* (7%)	1,89 (95% CI: 1,25; 2,88) NNH=17 [10; 45]	<0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie zmian nasilenia świądu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (desloratadyna w dawce 5 mg/dobę a lewocetyryzyną w dawce 5 mg/dobę) odnośnie ryzyka względnego utrzymywania się świądu o umiarkowanym nasileniu w czasie pierwszego tygodnia leczenia ($p > 0,05$). Raportowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie większego prawdopodobieństwa wystąpienia braku świądu lub jego łagodnego nasilenia w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w porównaniu do grupy otrzymującej desloratadynę ($p < 0,05$). Parametr NNH wyniósł 12, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny dwunastu pacjentom z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wiąże się z brakiem ustąpienia świądu/zmniejszenia jego nasilenia dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień. Ponadto, wykazano również istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia świądu o ciężkim nasileniu w pierwszym tygodniu leczenia w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w porównaniu do grupy pacjentów stosujących desloratadynę ($p < 0,05$). Parametr NNH wyniósł 17, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny siedemnastu pacjentom z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wiąże się z ryzykiem utrzymywania się świądu o ciężkim nasileniu dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień.

Tabela 34. Zmiany nasilenia świądu w czasie całego okresu leczenia wynoszącego 4 tygodnie [11].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę (N=444) n (%)	Grupa kontrolna Lewocetyryzyna 5 mg/dobę (N=434) n (%)	RB/RR (95% CI)* NNH (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
Brak świądu/łagodne nasilenie	253* (57%)	291* (67%)	RB=0,85 (95% CI: 0,76; 0,94) NNH=10 [7; 28]	<0,05
Umiarkowane nasilenie świądu	151* (34%)	117* (27%)	1,26 (95% CI: 1,03; 1,54) NNH=15 [8; 105]	<0,05
Ciężkie nasilenie świądu	40* (9%)	26* (6%)	1,50 (95% CI: 0,94; 2,41)	>0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę, a stosowaniem lewocetyryzyny desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę w zakresie ryzyka względnego utrzymywania się świądu o ciężkim nasileniu w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie ($p > 0,05$). Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść grupy kontrolnej odnośnie względnego prawdopodobieństwa wystąpienia braku świądu lub jego łagodnego nasilenia (parametr NNH wyniósł 10, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny dziesięciu pacjentom z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wiąże się z brakiem ustąpienia świądu/brakiem łagodnego nasilenia świądu dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie) oraz ryzyka utrzymywania się świądu o umiarkowanym nasileniu (parametr NNH wyniósł 15, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny piętnastu pacjentom z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wiąże się z utrzymywaniem się świądu o

umiarkowanym nasileniu dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie) przez okres 4 tygodni leczenia ($p < 0,05$).

Analiza zmian jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) wykazała poprawę w zakresie ogólnej oceny wskaźnika DLQI, jak i w poszczególnych subskalach (funkcjonowanie fizyczne, społeczne i emocjonalne) zarówno w grupie pacjentów otrzymujących desloratadynę, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej lewocetyryzynę.

Tabela 35. Zmiany jakości życia oceniane za pomocą wskaźnika DLQI – zadowolenie pacjentów i lekarzy prowadzących z zastosowanego leczenia w pierwszym tygodniu oraz całym okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie [11].

Oceniany punkt końcowy		Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę		Grupa kontrolna lewocetyryzyna 5 mg/dobę		MD (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
parametr	okres leczenia						
Ogólna ocena zadowolenia pacjentów	1. tydzień	442	6,57 (2,70)	432	7,04 (2,48)	-0,47 (95% CI: -0,81; -0,13)	<0,05 0,012**
	4 tygodnie	418	7,33 (2,64)	422	7,62 (2,68)	-0,29 (95% CI: -0,65; 0,07)	>0,05 0,021**
Ogólna ocena zadowolenia lekarzy	1. tydzień	443	6,78 (2,65)	436	7,20 (2,36)	-0,42 (95% CI: -0,75; -0,09)	<0,05 0,03**
	4 tygodnie	423	7,46 (2,61)	419	7,65 (2,60)	-0,19 (95% CI: -0,54; 0,16)	>0,05 0,136**
Łączna wartość wskaźnika DLQI	wyjściowo	262	12,16 (6,68)	255	11,58 (6,31)	0,58 (95% CI: -0,54; 1,70)	>0,05
	1. tydzień	297	4,89 (5,10)	288	4,34 (4,86)	0,55 (95% CI: -0,26; 1,36)	>0,05
	4 tygodnie	299	3,22 (4,56)	293	2,65 (4,24)	0,57 (95% CI: -0,14; 1,28)	>0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [11].

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść lewocetyryzyny względem desloratadyny w odniesieniu do stopnia zadowolenia z zastosowanego leczenia w ocenie pacjentów, jak i lekarzy w pierwszym tygodniu leczenia ($p < 0,05$), niemniej jednak w ocenie lekarzy prowadzących leczenie różnica pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną była nieistotna statystycznie dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tygodnie ($p > 0,05$). Wyniki porównania przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy wskazały także na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ogólnej oceny stopnia zadowolenia pacjentów z zastosowanego leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie ($p > 0,05$), choć wartość p podana przez autorów badania [11] wskazywała na istotną statystycznie różnicę pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną ($p = 0,021$). Różnice te mogły wynikać z zastosowania odmiennych technik analizy statystycznej.

W zakresie zmian wskaźnika DLQI odzwierciedlającego jakość życia pacjentów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną, zarówno w 1. tygodniu leczenia, jak i w całym okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie (w obu przypadkach: $p > 0,05$).

Dodatkowo po upływie 3. oraz 4. tygodnia pacjenci oraz lekarze prowadzący oceniali stopień zadowolenia z zastosowanego leczenia za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS: 0 – silne niezadowolenie, 10 – duże zadowolenie).

Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentów, którzy raportowali zadowolenie z efektów zastosowanego leczenia manifestujących się m.in. zmniejszeniem nasilenia objawów pokrzywki, oceniane w skali VAS w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [11].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Grupa kontrolna Lewocetyryzyna 5 mg/dobę	RB (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Zadowolenie z efektów leczenia, n (%) / N	417 (93,9%)/444	416 (95,9%)/434	0,98 (95% CI: 0,95; 1,01)	>0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Subiektywne odczucie zmniejszenia nasilenia objawów pokrzywki i zadowolenie z zastosowanego leczenia raportowało 93,9% pacjentów otrzymujących desloratadynę oraz 95,9% pacjentów z grupy kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$).

Ocena wpływu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną na jakość snu wykazała, że przed leczeniem ponad 90% pacjentów w obu grupach raportowało pewien wpływ choroby na jakość snu, a około 80% tych pacjentów określiło raportowany wpływ jako umiarkowany lub poważny.

Tabela 37. Ocena wpływu objawów pokrzywki na jakość snu w czasie pierwszego tygodnia leczenia oraz w czasie całego okresu leczenia wynoszącym 4 tygodnie [11].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna 5 mg/dobę	Grupa kontrolna Lewocetyryzyna 5 mg/dobę	RB (95% CI)* NNH (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Brak wpływu na sen w czasie 1. tygodnia, n (%) / N	182* (41,1%)/443	212* (48,8%)/434	0,84 (95% CI: 0,73; 0,97) 13 [7; 85]	<0,05
Brak wpływu na sen w czasie 4 tygodni, n (%) / N	281* (63,2%)/444	287* (66,2%)/434	0,96 (95% CI: 0,87; 1,06)	>0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie oceny wpływu objawów pokrzywki na jakość snu w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną podawaną w dawce 5 mg/dobę a lewocetyryzyną podawaną w dawce 5 mg/dobę ($p > 0,05$). Niemniej jednak w pierwszym tygodniu leczenia obserwowano istotną statystycznie większą korzyść z zastosowania lewocetyryzyny

niż desloratadyny w odniesieniu do braku wpływu objawów pokrzywki na jakość snu ($p < 0,05$). Parametr NNH wyniósł 13, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny trzynastu pacjentom wiąże się z negatywnym oddziaływaniem objawów pokrzywki na jakość snu dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień.

Stopień stosowania się do zaleceń/wymogów leczenia (ang. *compliance*) zdefiniowano jako odsetek całkowitej liczby tabletek przydzielonych pacjentom i przyjętych w okresie od randomizacji do zakończenia badania.

Tabela 38. Liczba i odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) w zakresie od 80% do 120% [11].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana Desloratadyna 5 mg/dobę (N=448)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna 5 mg/dobę (N=438)	RB (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Stosowanie się do zaleceń lekarskich w 80-120% n (%)	428* (95,6%)	421* (96,1%)	0,99 (95% CI: 0,97; 1,02)	>0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do stopnia stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (w 80-120%) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą desloratadynę w dawce 5 mg/dobę, a grupą kontrolną otrzymującą lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę ($p > 0,05$).

Hong 2010 [13] (opisano w oparciu o abstrakt)

Do randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego dostępnego w postaci abstraktu [13] włączono 64 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących: desloratadynę w dawce 5 mg/dobę lub lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę. Okres leczenia/ obserwacji wynosił 6 tygodni. Na podstawie abstraktu nie można określić rodzaju przeprowadzonej analizy wyników (ITT/PPA).

W badaniu oceniano stopień odpowiedzi na zastosowane leczenie określany przez samych pacjentów, jak i lekarzy prowadzących za pomocą 5-stopniowej skali: 1 – całkowite ustąpienie objawów, 2 – znaczne ustąpienie objawów, 3 – umiarkowane ustąpienie objawów, 4 – nieznaczne ustąpienie objawów, 5 – niepowodzenie leczenia. Oceny dokonywano co 2 tygodnie.

W analizie wieloczynnikowej, wzięwszy pod uwagę czynniki takie jak: wiek, płeć, indeks masy ciała, funkcjonowanie nerek/wątroby, problemy zdrowotne, zmiany stosowanych leków oraz stosowanie innych leków, wykazano, że lewocetyryzyna wiązała się z wystąpieniem niezależnie lepszej odpowiedzi na leczenie niż desloratadyna ($p = 0,0468$) [13].

6.5.2 Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny

6.5.2.1. Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką

Staevska 2010 [10]

Łącznie 17 pacjentów raportowało wystąpienie działań niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia. Należały do nich: ból biodra, niepokój, nudności, ból głowy i dyskomfort w jamie ustnej podczas stosowania dawki 5 mg (1. tydzień); ból biodra, nudności, bóle głowy, ból brzucha, ból nerki, infekcje wirusowe oraz palpacje serca (bez jednoczesnych zmian w badaniu EKG) podczas stosowania dawki 10 mg w czasie 2. tygodnia; nudności w czasie stosowania desloratadyny lub lewocetyryzyny w dawce 20 mg leków w trakcie 3. tygodnia terapii, a także nudności, infekcje wirusowe oraz duszności w czasie 4. tygodnia, po zmianie leku na alternatywny (w dawce 20 mg).

Tabela 39. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane [10].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=40)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=40)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	11 (27,5%*)	6 (15,0%*)	1,83 (95% CI: 0,78; 4,42)	>0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie ryzyka względnego wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia wzrastającymi dawkami desloratadyny lub lewocetyryzyny nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami ($p > 0,05$).

W badaniu czynności serca nie wykazano żadnych istotnych klinicznie zmian w wyniku leczenia zarówno desloratadyną, jak i lewocetyryzyną ($p > 0,05$) [10].

6.5.2.2. Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną

Potter 2009 [11]-[12]

Łącznie 279 z 886 pacjentów włączonych do badania klinicznego [11] raportowało wystąpienie działań niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia.

Tabela 40. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, na podstawie referencji [11].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=448)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=438)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	131* (29,2%)	148* (33,8%)	0,87 (95% CI: 0,71; 1,05)	>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, n (%)	50 (11,2%)	60 (13,7%)	0,81 (95% CI: 0,57; 1,16)	>0,05
Co najmniej 1 działanie niepożądane będące przyczyną wycofania z badania, n (%)	3 (0,7%)	4 (0,9%)	0,73 (95% CI: 0,18; 2,91)	>0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie ryzyka względnego wystąpienia: jakiegokolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem oraz wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego będącego przyczyną rezygnacji z udziału w badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi desloratadynę i lewocetyryzynę ($p > 0,05$).

Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły określone działania niepożądane z częstością co najmniej 1% [11].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=448)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=438)	RR (95% CI)* NNT (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Suchość w jamie ustnej, n (%)	3 (0,7%)	6 (1,4%)	0,49 (95% CI: 0,13; 1,77)	>0,05
Zmęczenie, n (%)	12 (2,7%)	12 (2,7%)	0,98 (95% CI: 0,45; 2,11)	>0,05
Bóle głowy, n (%)	15 (3,3%)	7 (1,6%)	2,10 (95% CI: 0,89; 4,96)	>0,05
Senność, n (%)	13 (2,9%)	26 (5,9%)	0,49 (95% CI: 0,26; 0,93) 33 [17; 290]	<0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do ryzyka względnego wystąpienia senności w czasie leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania desloratadyny w porównaniu do lewocetyryzyny ($p < 0,05$). Parametr NNT wyniósł 33, co oznacza, że podawanie desloratadyny zamiast lewocetyryzyny trzydziestu trzem pacjentom z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wiąże się z uniknięciem senności dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Pomiędzy grupą badaną otrzymującą desloratadynę, a grupą kontrolną przyjmującą lewocetyryzynę nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: suchości w jamie ustnej, zmęczenia i bólów głowy ($p > 0,05$).

U dwóch pacjentów otrzymujących desloratadynę raportowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych (cukrzyca u jednego pacjenta oraz zawał mięśnia sercowego u drugiego pacjenta), niemniej jednak zdarzenia te zostały określone jako niewiązane z zastosowanym leczeniem.

Hong 2010 [13] (opisano w oparciu o abstrakt)

W badaniu dostępnym jedynie w postaci abstraktu [13] potencjalne działanie sedatywne zastosowanych leków przeciwhistaminowych oceniano za pomocą skali *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), *Stanford Sleepiness Scale* (SSS) oraz wizualnej, 10-stopniowej skali analogowej (VAS).

Desloratadyna w istotnie statystycznie mniejszym stopniu niż lewocetyryzyny wpływała na wystąpienie uczucia sedacji/senności ocenianego w skali VAS w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia ($p=0,0456$).

Ocena nasilenia senności w skalach ESS oraz SSS również wskazała na korzyść stosowania desloratadyny niemniej jednak obserwowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej [13].

Wyniki te sugerują, że desloratadyna powinna być rekomendowana do stosowania u pacjentów, u których wystąpienie efektu sedatywnego jest ściśle przeciwwskazane.

6.5. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z pokrzywką (porównanie bezpośrednie)



6.5.3. Podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzną we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z pokrzywką

Tabela 42. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Okres obserwacji	Analizowana populacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wartość parametrów: RB/RR/ Peto OR/ MD* [95% CI]	Komentarz
Łagodzenie objawów związanych z pokrzywką Porównanie bezpośrednie							
>50% poprawa w zakresie odczucia komfortu ocenianego w skali VAS **	[10]	1 tydzień		Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Lewocetyryzyna w dawce 5 mg/dobę	RB=0,76 (95% CI: 0,47; 1,22)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
				Desloratadyna w dawce 10 mg/dobę	Lewocetyryzyna w dawce 10 mg/dobę	RB=0,85 (95% CI: 0,58; 1,21)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
				Desloratadyna w dawce 20 mg/dobę	Lewocetyryzyna w dawce 20 mg/dobę	RB=0,83 (95% CI: 0,60; 1,12)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmiany nasilenia świądu w skali 4-stopniowej **	[11]-[12]	4 tygodnie	ITT	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Lewocetyryzyna w dawce 5 mg/dobę	^MD=0,13 (95% CI: 0,04; 0,22)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05)
Zmiany czasu trwania świądu w skali 4-stopniowej	[11]-[12]					^MD=0,12 (95% CI: 0,03; 0,22)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05)
Zmiany liczby bąbli w skali 4-stopniowej	[11]-[12]					^MD=0,04 (95% CI: -0,04; 0,13)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05)
Zmiany wielkości bąbli w skali 4-stopniowej	[11]-[12]					^MD=0,08 (95% CI: -0,01; 0,17)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05)
Łączna ocena nasilenia CIU (łącznie dla nasilenia świądu oraz liczby bąbli pokrzywkowych)	[11]-[12]					MD=0,17 (95% CI: 0,01; 0,34)	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p<0,05)
Ogólna ocena zadowolenia pacjentów z efektów leczenia w skali DLQI (wskaźnik jakości życia)	[11]-[12]					MD= -0,29 (95% CI: -0,65; 0,07)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Ogólna ocena zadowolenia lekarzy z efektów leczenia w skali DLQI (wskaźnik jakości życia)	[11]-[12]					MD= -0,19 (95% CI: -0,54; 0,16)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Łączna ocena zmian jakości życia w skali DLQI	[11]-[12]					1 tydzień	
Łączna ocena zmian jakości życia w skali DLQI	[11]-[12]	4 tygodnie				MD=0,57 (95% CI: -0,14; 1,28)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).

Zadowolenie pacjentów z efektów leczenia w skali VAS	[11]- [12]	6 tygodni	Desloratadyna w dawce 5, 10, 20 mg/dobę	Lewocetyryzyna w dawce 5, 10, 20 mg/dobę	RB=0,98 (95% CI: 0,95; 1,01)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).		
Brak wpływu objawów na sen w czasie 4 tygodni	[11]- [12]				RB=0,96 (95% CI: 0,87; 1,06)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).		
Stosowanie się do zaleceń lekarskich w 80-120% (wysoki ang. <i>compliance</i>)	[11]- [12]				RB=0,99 (95% CI: 0,97; 1,02)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).		
Odpowiedź na zastosowane leczenie w skali 0-5 (1 - całkowite ustąpienie objawów; 5 - niepowodzenie leczenia)	[13]				brak możliwości oszacowania wyników na podstawie danych w abstrakcie	Wynik istotny statystycznie na korzyść lewocetyryzyny (p=0,0468; wartość podana w abstrakcie). Należy jednak zaznaczyć, że wartość p znajduje się na granicy istotności statystycznej.		
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[10]	4 tygodnie			Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Lewocetyryzyna w dawce 5 mg/dobę	RR=1,83 (95% CI: 0,78; 4,42)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[11]- [12]						RR=0,87 (95% CI: 0,71; 1,05)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[11]- [12]						RR=0,81 (95% CI: 0,57; 1,16)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Co najmniej 1 działanie niepożądane będące przyczyną wycofania z badania	[11]- [12]						RR=0,73 (95% CI: 0,18; 2,91)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Suchość w jamie ustnej	[11]- [12]						RR=0,49 (95% CI: 0,13; 1,77)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Zmęczenie	[11]- [12]						RR=0,98 (95% CI: 0,45; 2,11)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Bóle głowy	[11]- [12]						RR=2,10 (95% CI: 0,89; 4,96)	Wynik nieistotny statystycznie (p>0,05).
Senność	[11]- [12]						RR=0,49 (95% CI: 0,26; 0,93)	Wynik istotny statystycznie na korzyść desloratadyny (<0,05).
Sedacja/senność oceniana w skali: VAS	[13]	6 tygodni	Desloratadyna w dawce 5 mg/dobę	Lewocetyryzyna w dawce 5 mg/dobę			brak możliwości oszacowania wyników na podstawie danych w abstrakcie	Wynik istotny statystycznie na korzyść desloratadyny (p=0,0456; wartość podana w abstrakcie).
Sedacja/senność oceniana w skalach: ESS, SSS	[13]						brak możliwości oszacowania wyników na podstawie danych w abstrakcie	Wyniki nieistotne statystycznie (podano w abstrakcie).

<p>KOMENTARZ</p>	<p>Zastosowane w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego dawki desloratadyny były zgodne z dawkami zalecanymi do stosowania w analizowanym wskazaniu (na podstawie ChPL Hitaxa® [96]), podobnie jak dawki lewocetytryzyny (na podstawie ChPL Xyzal® [195]).</p> <p>Wyniki porównania bezpośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5-20 mg/dobę oraz lewocetytryzyny podawanej w dawce 5-20 mg/dobę nie są jednoznaczne (część ocenianych punktów końcowych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, a część wskazuje na przewagę lewocetytryzyny). Nie jednoznaczność wnioskowania można jednak tłumaczyć następującymi kwestiami:</p> <ul style="list-style-type: none">- w badaniu [10] uwzględniono populację pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji; najbardziej istotną obserwacją z badania [10] jest wykazanie, że nawet 4-krotne zwiększenie standardowych dawek desloratadyny lub lewocetytryzyny (5 mg/dobę) wiąże się z polepszeniem kontroli objawów przewlekłej pokrzywki bez jednoczesnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych,- w badaniu klinicznym [11]-[12] wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetytryzyną w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak zmiana jakości życia (ogólnie), jak i stopień satysfakcji z efektów zastosowanego leczenia w ocenie pacjentów oraz lekarzy, <u>pomimo, że analiza zmian nasilenia i czasu utrzymywania się świadu skóry wskazała na istnienie istotnej różnicy na korzyść stosowania lewocetytryzyny</u>; warto również podkreślić, że w przypadku złożonego punktu końcowego (np. łączna ocena nasilenia CIU) łączna liczba chorych, u których wystąpił taki punkt końcowy będzie większa niż oddzielne liczby chorych z poszczególnych składowych tego punktu końcowego; analiza złożonego punktu końcowego zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami;- badanie [13] zostało opisane jedynie na podstawie abstraktu co powoduje, że wnioskowanie w oparciu o przedstawione wyniki jest ograniczone. <p>Należy jednak podkreślić, że <u>nie zidentyfikowano żadnych dowodów naukowych świadczących o wpływie tych punktów końcowych na przeżycie czy jakość życia pacjentów</u>.</p> <p>Wyniki porównania bezpośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5-20 mg/dobę oraz lewocetytryzyny podawanej w dawce 5-20 mg/dobę wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (za wyjątkiem ryzyka wystąpienia: senności oraz sedacji/senności ocenianej w skali VAS – wyniki te były na korzyść desloratadyny).</p> <p>Ponadto, różnice w niektórych raportowanych punktach końcowych pomiędzy desloratadyną a lewocetytryzyną mogą wynikać z szybszego efektu przeciwhistaminowego lewocetytryzyny w odniesieniu do desloratadyny, co związane jest ze zidentyfikowanymi różnicami pomiędzy tymi lekami w zakresie właściwości farmakokinetycznych; lewocetytryzyna szybciej osiąga stałe stężenie w surowicy krwi i jest wolniej metabolizowana niż desloratadyna [117].</p> <p>Przeprowadzenie meta-analzy wyników ww. badań klinicznych dotyczących oceny efektów klinicznych stosowania desloratadyny i lewocetytryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną było niemożliwe głównie ze względu na brak przedstawienia wyników dla identycznie definiowanych punktów końcowych w badaniach [10], [11]-[12] i raportowanych dla takiego samego okresu obserwacji. Ponadto, w badaniu [10] początkowa dawka zarówno desloratadyny, jak i lewocetytryzyny wynosiła 5 mg/dobę, którą następnie zwiększano do 10 mg/dobę oraz 20 mg/dobę w odstępach co tygodniowych; dodatkowo w 3. tygodniu możliwa była zmiana leczenia na alternatywne w dawce 20 mg/dobę, natomiast, w badaniu [11]-[12] obydwa leki przeciwhistaminowe stosowano w stałej dawce wynoszącej 5 mg/dobę przez okres 4 tygodni leczenia).</p>
------------------	---

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ** główny punkt końcowy analizowany w ramach badania klinicznego, jednocześnie stanowiący pierwszorzędowy punkt końcowy (istotny klinicznie). W referencji [13] nie podano informacji co stanowiło główny punkt końcowy badania. ^wartości podane w publikacjach referencyjnych.

7. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do wybranych komparatorów (loratadyny, cetyryzyny, lewocetyryzyny) stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z atopią

W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano również dodatkowo randomizowane badania kliniczne dotyczące pacjentów z atopią, w których bezpośrednio porównywano desloratadynę z:

- cetyryzyną w zakresie ich wpływu na alergiczne zmiany skórne [9] (badanie opisane jedynie na podstawie abstraktu; nie zidentyfikowano pełnego tekstu publikacji),
- lewocetyryzyną w zakresie wpływu obu leków na zmniejszenie nasilenia alergicznych zmian skórnych [14], [15]-[16].

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących desloratadynę i loratadynę w powyższej populacji pacjentów.

7.1. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z atopią (porównanie bezpośrednie)

W randomizowanym badaniu przedstawionym w postaci abstraktu Sukkul et al. [9] porównywano skuteczność kliniczną desloratadyny (Aerius®) z cetyryzyną w postaci produktu leczniczego Zyrtec® oraz generycznym preparatem cetyryzyny – Cetrizin® w zakresie wykazywanej aktywności przeciwhistaminowej tj. wpływu na ustępowanie bąbli pokrzywkowych i rumienia (ang. *wheal-and-flare*) wywołane działaniem alergenów oraz histaminy u 20 pacjentów z atopią. Badanie zostało przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym. Desloratadyna, dwa preparaty zawierające cetyryzynę lub placebo podawano raz na dobę przez 7 kolejnych dni, po których następował tygodniowy okres wymywania (ang. *washout period*). Punktowe testy skórne wykonano przed rozpoczęciem badania i po jego zakończeniu za pomocą roztworu histaminy (100 mg/ml) i specyficznych alergenów [9]. Okres leczenia/ obserwacji wynosił 6 tygodni. Na podstawie danych z abstraktu nie można określić rodzaju przeprowadzonej analizy wyników (ITT/PPA).

W przypadku wszystkich analizowanych leków przeciwhistaminowych raportowano istotną statystycznie redukcję nasilenia pokrzywkowych zmian skórnych w porównaniu do placebo ($p < 0,001$), zarówno po zastosowaniu histaminy, jak i specyficznych alergenów.

Średnia procentowa redukcja nasilenia zmian skórnych, bąbli i rumienia wywołanych działaniem histaminy, wynosiła odpowiednio; 34% i 37% dla desloratadyny, 38% oraz 47% w przypadku preparatu Zyrtec® oraz 40% i 47% dla preparatu Cetrizin®. Z kolei, średnia procentowa redukcja

nasilenia bąbli oraz rumienia, które wywołane zostały działaniem alergenów, wynosiła odpowiednio; 24% i 34% dla desloratadyny, 24% oraz 40% w przypadku preparatu Zyrtec[®] oraz 31% i 47% dla preparatu Cetrizin[®].

Nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy trzema analizowanymi lekami przeciwhistaminowymi w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia zmian pokrzywkowych tj. bąbli oraz rumienia indukowanych bezpośrednim zadziałaniem histaminy lub alergenów na skórę pacjentów z atopią ($p > 0,05$) [9].

W abstrakcie [9] brak informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując, wyniki przedstawione w abstrakcie dotyczącym badania [9] wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a cetyryzyną w zakresie redukcji nasilenia indukowanych skórnych zmian pokrzywkowych u pacjentów z atopią.

7.2. Analiza efektywności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z atopią (porównanie bezpośrednie)

7.2.1. Analiza skuteczności klinicznej desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetyryzyny (porównanie bezpośrednie)

Frossard 2008 [14]

Randomizowane badanie kliniczne [14] przeprowadzono z podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym w grupie 18 pacjentów rozpoznaniem alergii, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy, w której podano pojedynczą dawkę desloratadyny (5 mg) lub pojedynczą dawkę lewocetyryzyny (5 mg) lub placebo. Dzień przed podaniem leków u pacjentów wykonano punktowe testy skórne z wykorzystaniem specyficznego alergenu w celu wywołania skórnej reakcji alergicznej. W badaniu oceniano wpływ podania terapeutycznych dawek obu leków przeciwhistaminowych na indukowane, skórne zmiany pokrzywkowe (bąble i rumień). Stopień nasilenia zmian skórnych mierzono po upływie 1,5; 4; 7; 12 oraz 24 godzin od podania leku przeciwhistaminowego. Analizowano także stężenie obu leków we krwi oraz skórze pacjentów. Okres obserwacji wynosił do 24 godzin od podania leków. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT tj. w grupach, do których pacjenci zostali wyjściowo przydzieleni w trakcie randomizacji.

Analiza krzywej AUC tj. zmian stężenia leku w czasie 24 godzin od podania wykazała, że reakcje skórne w postaci rumienia i bąbli indukowane bezpośrednim działaniem alergenu były istotnie

statystycznie silniej hamowanie w wyniku zastosowania zarówno desloratadyny, jak i lewocetyryzyny względem placebo ($p < 0,05$). Pomędzy grupami wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lewocetyryzyny w porównaniu do desloratadyny w zakresie silniejszego hamowania reakcji alergicznej wywołanej zadziałaniem roztworu specyficznego alergenu na skórę osób z atopią ($p < 0,001$).

Ocena supresyjnego działania desloratadyny w porównaniu z lewocetyryzyną w czasie pierwszych 12 godzin od podania leku wskazała na wyniki porównywalne do tych mierzonych w czasie 24 godzin.

W porównaniu do placebo, desloratadyna wykazywała istotnie statystycznie silniejszy efekt supresyjny na indukowane, alergiczne zmiany skórne po upływie 4 godzin od podania, natomiast lewocetyryzyna już po upływie 1,5 godzin.

Devillier 2008 [15]-[16]

Do randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem przedstawionego w postaci abstraktu [15] (oraz w oparciu o informacje z rejestru badań klinicznych [16]) włączono 36 pacjentów z dodatnim wynikiem punktowego testu skórniego z udziałem histaminy lub specyficznego alergenu. Pacjentów w losowy sposób przydzielono do grupy otrzymującej desloratadynę w dawce 5 mg/dobę ($n=12$) lub lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę ($n=12$) lub placebo ($n=12$) przez okres 8 dni. Po zakończeniu okresu leczenia, codziennie przez okres 6 dni, a przez następnie co drugi dzień przez kolejnych 6 dni przeprowadzono punktowe testy skórne wykorzystaniem roztworu histaminy lub alergenu. Pomiaru obszaru zmian skórnych wywołanych działaniem histaminy lub alergenu zostały logarytmicznie transformowane i porównane ze zmianami występującymi przed leczeniem. Okres leczenia wynosił 8 dni, a okres obserwacji – 20 dni. Wyniki na stronie rejestru badań klinicznych [16] przedstawiono dla populacji ITT tj. w grupach, do których pacjenci zostali wyjściowo przydzieleni w trakcie randomizacji.

Przeciwhistaminowy efekt supresyjny w obrębie indukowanych zmian skórnych utrzymywał się przez średnio 5 dni (SE 1,65) po wcześniejszym leczeniu desloratadyną oraz średnio 4 dni (SE 1,60) w przypadku wcześniejszego stosowania lewocetyryzyny. Różnica pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną odnośnie wykazywanego minimalnego efektu przeciwhistaminowego w zakresie zanikania indukowanych bąbli pokrzywkowych i rumienia była nieistotna statystycznie ($p > 0,05$) [16].

Podsumowując, pomimo dłuższego okresu półtrwania desloratadyny w porównaniu do lewocetyryzyny (27 godzin vs 7 godzin), długość okresu wymywania wymaganego do przywrócenia normalnej reaktywności skóry pozostawała zbliżona [15].

7.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa desloratadyny (tabletki) w porównaniu do lewocetytryzyny (porównanie bezpośrednie)

Frossard 2008 [14]

W czasie trwania badania [14] przeprowadzonego w schemacie skrzyżowanym analizowani pacjenci z alergią raportowali wystąpienie 12 działań niepożądanych. Czterech pacjentów (22,2%) zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego w okresie przyjmowania placebo, 1 pacjent (5,6%) – w czasie stosowania lewocetytryzyny, a 4 kolejnych pacjentów (22,2%) raportowało wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego w trakcie przyjmowania desloratadyny. W zakresie ryzyka wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądanego w czasie leczenia nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem desloratadyny, a stosowaniem lewocetytryzyny (RR=4,00; 95% CI: 0,68; 25,44; p>0,05). Dwóch pacjentów stosujących placebo oraz 2 pacjentów przyjmujących desloratadynę raportowało co najmniej 1 działanie niepożądane, które zostało określone przez badaczy jako związane z zastosowanym leczeniem. Wszystkie raportowane działania niepożądane zostały określone jako łagodnie lub umiarkowanie nasilone. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego oraz żaden z pacjentów nie wycofał się z dalszego udziału w badaniu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych [14].

Deville 2008 [15]-[16]

W badaniu nie raportowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego w czasie stosowania desloratadyny lub lewocetytryzyny przez okres 8 dni u pacjentów z atopią [16].

Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów, którzy raportowali wystąpienie działań niepożądanych, na podstawie danych z rejestru badań klinicznych [16].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=12)	Grupa kontrolna lewocetytryzyna (N=12)	RR/Peto OR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
Jakiegokolwiek działania niepożądane, n (%)	5 (41,7%*)	4 (33,3%)	7,50 (95% CI: 0,47; 120,44)	>0,05
Bóle nadbrzusza, n (%)	1 (8,3%*)	0 (0,0%)	Peto OR=7,39 (95% CI: 0,15; 372,38)	>0,05
Suchość jamy ustnej, n (%)	0 (0,0%)	1 (8,3%*)	Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820)	>0,05
Nudności, n (%)	1 (8,3%*)	1 (8,3%*)	1,00 (95% CI: 0,11; 8,96)	>0,05
Wymioty, n (%)	0 (0,0%)	1 (8,3%*)	Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820)	>0,05
Astenia, n (%)	1 (8,3%*)	1 (8,3%*)	1,00 (95% CI: 0,11; 8,96)	>0,05
Nieżyt nosa, n (%)	0 (0,0%)	1 (8,3%*)	Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820)	>0,05
Sztwność mięśni, n (%)	0 (0,0%)	1 (8,3%*)	Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820)	>0,05
Bóle głowy, n (%)	1 (8,3%*)	0 (0,0%)	Peto OR=7,39 (95% CI: 0,15; 372,38)	>0,05
Senność, n (%)	1 (8,3%*)	2 (16,7%*)	0,50 (95% CI: 0,07; 3,41)	>0,05
Bezsenność, n (%)	0 (0,0%)	1 (8,3%*)	Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820)	>0,05
Zaburzenia miesiączkowania, n (%)	1 (8,3%*)	0 (0,0%)	Peto OR=7,39 (95% CI: 0,15; 372,38)	>0,05
Objawy astmatyczne,	0 (0,0%)	1 (8,3%*)	Peto OR=0,135	>0,05

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana desloratadyna (N=12)	Grupa kontrolna lewocetyryzyna (N=12)	RR/Peto OR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)*
n (%)			(95% CI: 0,003; 6,820)	
Kaszel, n (%)	1 (8,3%*)	1 (8,3%*)	1,00 (95% CI: 0,11; 8,96)	>0,05
Ból gardła i krtani, n (%)	1 (8,3%*)	0 (0,0%)	Peto OR=7,39 (95% CI: 0,15; 372,38)	>0,05

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem desloratadyny, a stosowaniem lewocetyryzyny przez okres 8 dni w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, jak i ryzyka wystąpienia: bólów w nadbrzuszu, suchości jamy ustnej, nudności, wymiotów, astenii, nieżyty nosa, sztywności mięśni, bólów głowy, senności, bezsenności, zaburzeń miesiączkowania u kobiet, objawów astmatycznych, kaszlu lub bólu gardła i krtani ($p > 0,05$).

7.2.3. Podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzną we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z atopią

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym w schemacie skrzyżowanym [14] analizowano aktywność desloratadyny oraz lewocetyryzyny podanych w pojedynczych dawkach w odniesieniu do stopnia hamowania alergicznej reakcji skórnej indukowanej działaniem alergenu u pacjentów z atopią. Wykazano, że zarówno desloratadyna, jak i lewocetyryzyna wykazują istotnie silniejszy od placebo efekt supresyjny na działanie histaminy w obrębie skóry po upływie 12 oraz 24 godzin od podania pojedynczej, standardowej dawki leku (dla każdego z leków – 5 mg). Potwierdza to zasadność przyjmowania desloratadyny i lewocetyryzyny w postaci pojedynczej, zarejestrowanej dawki leku raz na dobę. Obserwacje te wskazują także na potencjalne działanie przeciwzapalne obu leków przeciwhistaminowych. Analiza farmakokinetyczna wykazała, że pomimo znacznie wyższego stężenia desloratadyny w skórze, stężenie niezwiązanej, aktywnej frakcji leku mierzone w obrębie receptorów błonowych dla histaminy było 23 razy wyższe w przypadku lewocetyryzyny. Większy stopień wiązania się z receptorami H1 mógł wpłynąć na obserwowane szybsze działanie supresyjne wykazywane przez lewocetyryzynę. Z kolei, w badaniu [15]-[16] obserwowano dłuższy okres eliminacji desloratadyny w porównaniu z lewocetyryzną, niemniej jednak różnice te nie wpłynęły na wykazywany, farmakodynamiczny efekt przeciwhistaminowy w odniesieniu do indukowanych zmian skórnych, takich jak bąble pokrzywkowe lub rumień. Należy jednocześnie podkreślić, że w badaniu [15]-[16] leki podawano codziennie przez okres 8 dni, a więc obserwowane wyniki w bardziej wiarygodny sposób można odnieść do efektów klinicznych obu leków. Ponadto, w badaniu nie raportowano żadnych istotnych statystycznie różnic między desloratadyną a lewocetyryzną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

8. Analiza efektywności desloratadyny na podstawie randomizowanych badań porównujących różne sposoby podania preparatu

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją, w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w różnych schematach lub o różnych porach doby w populacji pacjentów z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [62] oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [63], [64].

8.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w różnych schematach

Haye 2005 [62]

Do wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego [62] przeprowadzonego bez zamaskowania włączono łącznie 663 pacjentów z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących desloratadynę w dawce 5 mg/dobę w godzinach porannych (grupa 1., N=336) lub w godzinach wieczornych (grupa 2., N=327). Okres leczenia/ obserwacji wynosił 2 tygodnie. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT tj. w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Zmiany nasilenia objawów nosowych, takich jak: wyciek wydzieliny, niedrożność nosa, kichanie, świąd nosa oraz nasilenia objawów ocznych (świąd, pieczenie, zaczerwienienie, łzawienie) pacjenci oceniali za pomocą skali 4-stopniowej (0 – brak objawów, 3 – ciężkie nasilenie objawów). Łączna suma nasilenia wszystkich objawów stanowiła wartość parametru TSS. Nasilenie objawów oceniano każdego dnia rano oraz wieczorem.

W czasie 2 tygodni leczenia, średnia redukcja parametru TSS określającego stopień nasilenia objawów nosowych ocenianych w czasie godziny porannej wynosiła $1,63 \pm 0,17$ (30%) w grupie pacjentów przyjmujących desloratadynę w godzinach porannych oraz $1,80 \pm 0,17$ (35%) wśród pacjentów stosujących desloratadynę w godzinach wieczornych. Pomiędzy grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do stopnia redukcji ogólnego nasilenia objawów nosowych ocenianych w tym czasowym punkcie pomiarowym. Najwyższy stopień redukcji wskaźnika TSS (2,5-41%) raportowano w przypadku objawów występujących w ciągu dnia po przyjęciu desloratadyny wieczorem dnia poprzedniego). Obserwacja ta dotyczyła wszystkich ocenianych objawów nosowych, za wyjątkiem niedrożności nosa.

Pomiędzy grupami nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy w zakresie stopnia redukcji parametru TSS, a więc redukcji nasilenia ogólnych objawów nosowych obserwowanych w czasie 12 godzin, jak i 24 godzin po podaniu desloratadyny.

Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 2 tygodni leczenia była porównywalna pomiędzy obiema grupami. Stosowanie desloratadyny w godzinach porannym wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych u 20% pacjentów, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących desloratadynę wieczorem odsetek ten wynosił 18%. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały bóle głowy, które zgłaszało odpowiednio 7% oraz 4% pacjentów [62].

Grob 2009 [63], [64]

Do wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego [63], [64] przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem włączono pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź na początkowe leczenie desloratadyną w dawce 5 mg/dobę przez okres 28 dni (brak lub łagodnie nasilone objawy) przydzielono następnie do dwóch grup: w jednej grupie desloratadynę podawano w sposób ciągły w dawce 5 mg/dobę (n=46), natomiast w drugiej grupie pacjenci przyjmowali desloratadynę tylko w przypadku wystąpienia bąbli pokrzywowych (n=60). Całkowity okres leczenia desloratadyną wynosił 12 tygodni (4 tygodnie przed oraz 8 tygodni po randomizacji). Okres obserwacji wynosił natomiast 8 tygodni po randomizacji. Wyniki raportowane w okresie obserwacji przedstawiono zarówno dla populacji ITT tj. w grupach, do których pacjenci zostali wyjściowo przydzieleni w trakcie randomizacji, jak i populacji PPA tj. pacjentów poddanych randomizacji, w przypadku których możliwe było oszacowanie wszystkich analizowanych punktów końcowych po zakończeniu leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną za pomocą kwestionariusza *VQ-Dermato* oraz *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) [63].

W 4. oraz 8. tygodniu leczenia, pacjenci przyjmujący desloratadynę w sposób ciągły raportowali istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej za pomocą wskaźnika VQ-Dermato Global Index (odpowiednio: $p=0,001$ oraz $p=0,016$) w zakresie: codziennej aktywności, samopoczucia oraz funkcjonowania społecznego w porównaniu do grupy pacjentów stosujących desloratadynę w razie potrzeby. Istotną statystycznie korzyść ze stałego stosowania desloratadyny stwierdzono po 4 tygodniach leczenia w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia fizycznego dyskomfortu ($p=0,002$). W porównaniu ze stosowaniem leku dopiero po wystąpieniu objawów pokrzywki.

8.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w różnych schematach

8.2. Wnioski z analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w różnych schematach



Oдноśnie poprawy jakości życia pacjentów w oparciu o kwestionariusz DLQI po upływie 4 tygodni leczenia również raportowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść stałego stosowania desloratadyny ($p=0,001$), choć po upływie 8 tygodni leczenia różnica ta nie była istotna statystycznie.

W czasie leczenia wynoszącego 8 tygodni nie raportowano wystąpienia żadnych ciężkich działań niepożądanych. Wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego raportowało 41 pacjentów (31,8%) z łącznej populacji ($n=129$) oraz 35 (33%) z populacji pacjentów włączonych losowo do porównywanych grup. Dziewiętnaście pacjentów przyjmujących desloratadynę w razie potrzeby (PRN) oraz 16 pacjentów stale przyjmujących oceniany lek zgłaszało wystąpienie działań niepożądanych. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w grupie pacjentów poddanych randomizacji należały: zapalenie jamy nosa i gardła (6,7%) oraz bóle głowy (5,7%). Z powodu wystąpienia działań niepożądanych z dalszego udziału w badaniu wycofało się 3 pacjentów przed randomizacją (1 pacjent – pogorszenie stanu zdrowia niezwiązane z zastosowanym leczeniem, 1 – złe samopoczucie/zawroty głowy, nudności, zmęczenie oraz obniżenie czujności, 3 – wzrost masy ciała; działania niepożądane raportowane przez dwóch ostatnich pacjentów zostały określone jako związane z zastosowanym leczeniem) [63].

8.2. Wnioski z analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w różnych schematach

Wyniki randomizowanego badania klinicznego [62] wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie dobowej skuteczności klinicznej desloratadyny przyjmowanej w godzinach porannych lub stosowanej w godzinach wieczornych. W obrębie podgrup pacjentów z bardziej nasilonymi objawami alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w godzinach porannych lub w godzinach wieczornych także nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy różnymi schematami stosowania desloratadyny, niezależnie czy dawka leku została przyjęta 12 lub 24 godziny przed występowaniem najbardziej nasilonych objawów. W populacji pacjentów włączonych do badania obserwowano dobowy rytm zmian nasilenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa; najbardziej nasilone występowały w czasie dnia, a najmniej nasilone objawy raportowano wieczorem oraz w nocy. Dobowe zróżnicowanie nasilenia objawów często występuje w przebiegu różnych chorób, w tym także w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa, stąd też indywidualne dostosowanie leczenia może w znacznym stopniu wpłynąć na złagodzenie objawów. W badaniu [62] dobowe zmiany nasilenia objawów zostały zredukowane w trakcie zastosowanego leczenia. Z drugiej strony, wielkość efektu przeciwhistaminowego również może zależeć od dobowych zmian m.in.: stężenia alergenu w środowisku, aktywności układu endokrynnego, wrażliwości narządów oraz stężenia leku w surowicy

krwi. W niniejszym badaniu wykazano, że przeciwhistaminowy efekt działania desloratadyny utrzymuje się na stałym poziomie przez całą dobę i nie podlega wpływom czynników modulujących o dobowym rytmie aktywności.

Wyniki badania [63]-[64] wykazały, że stosowanie desloratadyny w sposób ciągły tj. codziennie w stałej dawce wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianej w oparciu o odpowiednie kwestionariusze u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w porównaniu z przyjmowaniem desloratadyny „w razie potrzeby” tj. tylko po wystąpieniu objawów. W pierwszym miesiącu leczenia poprawie uległa ocena codziennej aktywności, samopoczucia, funkcjonowania społecznego oraz fizycznego dyskomfortu. Ocena jakości życia pacjentów z pokrzywką jest istotnym klinicznie punktem końcowym w zakresie pomiarów efektów zastosowanego leczenia w badaniach klinicznych i jako taki jest rekomendowany przez dermatologiczne sekcje *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* oraz *Global Allergy and Asthma European Network*.

Autorzy badania [63]-[64] wskazują, że większość badań klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej pokrzywki idiopatycznej została przeprowadzona dla relatywnie krótkiego okresu obserwacji, co wiąże się z brakiem dowodów naukowych odnośnie optymalnego schematu stosowania leków przeciwhistaminowych w długoterminowym leczeniu chorób przewlekłych. Oceny jakości życia pacjentów dokonano także w czterech innych badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo w analogicznej populacji, w których zastosowano skalę DLQI ([39], [40], [41]-[42]) lub skróconą wersję DLQI ([45]). W ww. badaniach wykazano, że desloratadyna stosowana w dawce 5 mg/dobę w istotny statystycznie sposób redukuje negatywny wpływ objawów pokrzywki na codzienne funkcjonowanie i jakość snu pacjentów. Korzystny efekt desloratadyny odnośnie zmniejszenia nasilenia objawów pokrzywki przekłada się bezpośrednio na poprawę jakości życia pacjentów. W niniejszym randomizowanym badaniu z głównym punktem końcowym dotyczącym oceny jakości życia pacjentów wykazano, że prawidłowa kontrola objawów pokrzywki oraz utrzymanie dobrej jakości życia może być zapewnione w wyniku stałej terapii desloratadyną przyjmowaną niezależnie od występowania objawów choroby w danym okresie. Postępowanie takie wiąże się z istotnie większymi korzyściami klinicznymi niż stosowanie desloratadyny tylko w przypadku wystąpienia epizodu zaostrzenia choroby i pojawienia się zmian skórnych [63]-[64].

9. Badania nieopublikowane

W wyniku przeszukiwania strony internetowej rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 21 badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczących zastosowania desloratadyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Zidentyfikowano: badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej lub w których desloratadynę podano w różnych dawkach (u pacjentów z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [65] oraz u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [66], [67], [68]), badania randomizowane, w których oceniano efektywność kliniczną desloratadyny w porównaniu do placebo (u pacjentów z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [69], [70], [71], [72], [73] oraz grupie pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [74]). Ponadto, odnaleziono nieopublikowane badania, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [77], [78], [79] lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [75], [76]. Zidentyfikowano także badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną [80], [81], [82], bilastyną (oraz placebo) [83], [84] oraz oksybutyniną [85].

Badania te, w szczególności badania dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Hitaxa[®] stosowanego we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w rozdziale 18.6. niniejszego opracowania (Aneks do niniejszego opracowania).

10. Badania o niższej wiarygodności

10.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 10 badań klinicznych o niższej wiarygodności: badanie obserwacyjne, w którym oceniano preferencje pacjentów z chorobami alergicznymi, w tym także z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką o różnej etiologii w odniesieniu do stosowania leków przeciwhistaminowych takich jak: desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, cetyryzyna, feksofenadyna lub ebastyna [86], 4 badania obserwacyjne, w których oceniano efektywność kliniczną desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (odpowiednio: [87], [88] dotyczące okresowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz [89], [90] dotyczące przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa), a także 2 badania obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej u pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [91], [92]. W odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną uwzględniono także badanie [93] przeprowadzone z randomizacją, w którym oceniano efektywność kliniczną różnych dawek desloratadyny, ale ze względu na brak publikacji w postaci pełnego tekstu oraz wstępne wyniki tego badania dostępne jedynie na stronie rejestru badań klinicznych zostało ono opisane w niniejszym rozdziale (por. tabela w Aneksie do niniejszego opracowania). Ponadto, zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne uwzględniające populację pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną: badanie post-marketingowe dotyczące oceny efektywności klinicznej desloratadyny w oparciu o wyniki 4 innych badań obserwacyjnych [94] oraz badanie post-marketingowe, nieopublikowane, którego celem jest oszacowanie wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa desloratadyny [95].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 18.7.).

10.2. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

W dużym, obserwacyjnym badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym w 9 europejskich państwach oceniano preferencje pacjentów w zakresie stosowania doustnych leków przeciwhistaminowych [86]. W badaniu uwzględniono 7 274 pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (75,5%), pokrzywką (28,1%) lub innymi schorzeniami o podłożu alergicznym (46,3%), z których 9,7% stosowało desloratadynę w dawce 5 mg/dobę. Wyniki raportowane w badaniu [86] wskazują, że **leki przeciwhistaminowe nowszej generacji (w tym**

desloratadyna) w ocenie pacjentów wykazują zadowalającą skuteczność kliniczną oraz są dobrze przez nich tolerowane.

Celem dużego badania obserwacyjnego [87] było oszacowanie czy raportowana w badaniach klinicznych skuteczność kliniczna oraz dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny znajduje odzwierciedlenie w codziennej praktyce klinicznej. Ogólnym założeniem badań post-marketingowych jest ocena kwestii z zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego leku w ogólnej i zróżnicowanej populacji pacjentów oraz identyfikacja potencjalnych działań niepożądanych, których nie obserwowano w badaniach kontrolowanych z grupą placebo. Niniejsze badanie post-marketingowe uwzględniło łącznie 47 953 pacjentów, którzy stosowali desloratadynę przez około 38 dni. Wyniki obserwowane w badaniu wskazały, że **desloratadyna jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów, a jej stosowanie wiąże się ze zmniejszeniem nasilenia niedrożności nosa oraz innych objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a także niwelowaniem wpływu objawów alergicznych na codzienną aktywność i jakość snu.** Co więcej, **stosowanie desloratadyny wpłynęło na zmniejszenie nasilenia objawów astmatycznych i konieczności stosowania leków przeciwastmatycznych w subpopulacji pacjentów ze współistniejącą astmą.** Obserwacje te raportowane w dużej populacji pacjentów stanowią potwierdzenie wyników, jakie uzyskano w relatywnie małych, randomizowanych badaniach klinicznych. Analogiczne wyniki raportowano w innym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Kanadzie wśród 6 829 pacjentów z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa leczonych desloratadyną przez lekarzy pierwszego kontaktu [88]. Wykazano, że **desloratadyna stosowana w dawce 5 mg/ dobę przez okres 7 dni w sezonie wiosenno-letnim wpłynęła na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia wszystkich objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa względem stanu początkowego, a stosowana jako terapia wspomagająca w subpopulacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niedrożnością nosa wpłynęła na redukcję nasilenia objawu i poprawę drożności nosa u 88,0% pacjentów.** W czasie terapii desloratadyną **nie odnotowano także żadnych ciężkich działań niepożądanych** [88].

W badaniu obserwacyjnym [89] przeprowadzonym w Hong-Kongu w grupie 61 pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oceniano wpływ desloratadyny stosowanej w dawce 5mg/ dobę na zmiany jakości życia mierzone za pomocą kwestionariusza SF-36. Badanie ukończyło 47 pacjentów, a **w czasie 12 tygodni leczenia raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia, jak i istotną redukcję nasilenia objawów nosowych względem wartości wyjściowych, a zastosowane leczenie było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów.** W badaniu przeprowadzonym bez grupy kontrolnej w 12 polskich ośrodkach klinicznych i obejmującym 439 pacjentów z przewlekłym, alergicznym

zapaleniem błony śluzowej nosa [90] **raportowano, że desloratadyna stosowana w dawce 5 mg/ dobę przez 28 dni wpłynęła na całkowite ustąpienie objawów u 28,7% pacjentów, a u 36% pacjentów nastąpiła redukcja nasilenia objawów takich jak: niedrożność nosa, natężenie kichania, świąd nosa i objawy zapalenia spojówek.**

Do obserwacyjnego badania post-marketingowego [91] włączono 9 246 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, którzy stosowali desloratadynę przez okres około 40 dni i pozostawali pod opieką lekarzy pierwszego kontaktu lub lekarzy specjalistów. Raportowano, że **zastosowane leczenie było dobrze tolerowane, a wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych stwierdzono jedynie u 0,5% pacjentów, natomiast senność i zmęczenie określone jako działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły w 0,05% przypadków. Desloratadyna wpłynęła na zmniejszenie nasilenia świądu skóry oraz liczby i wielkości bąbli pokrzywkowych, a także na poprawę w zakresie codziennej aktywności oraz jakości snu pacjentów.** Autorzy badania [91] wskazują na wyniki badania obserwacyjnego [87] przeprowadzonego wśród pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, w którym także raportowano niską częstość występowania senności w czasie leczenia desloratadyną. Podkreślono, że **terapia desloratadyną wiąże się z bardzo małym ryzykiem wystąpienia senności/zmęczenia** w łącznej populacji obejmującej ponad 57 000 pacjentów z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [87], [91]. Ponadto, wyniki wieloośrodkowego badania klinicznego [92] wykazały, że **desloratadyna stosowana w dawce 5 mg/ dobę przez 42 dni wpłynęła na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną względem stanu początkowego, a jedna trzecia pacjentów raportowała całkowite ustąpienie objawów.** Jednocześnie, stopień redukcji nasilenia świądu oraz wielkości bąbli pokrzywkowych skorelowany był ze wzrostem oceny jakości życia, co obserwowano również w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą placebo [39], [40].

Program badań obserwacyjnych prowadzony od lutego 2001 roku do marca 2002 roku w Niemczech, którego wyniki przedstawiono w opracowaniu [94] obejmował 77 880 pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w wieku ≥ 12 lat, którzy stosowali desloratadynę w dawce 5 mg/ dobę przez około 40 dni. **Skuteczność desloratadyny oszacowano jako istotnie statystycznie lepszą u 59,4-88,0% pacjentów, którzy wcześniej poddani byli monoterapii cetyryzyną, feksofenadyną, loratadyną lub mizolastyną. Z kolei, 51,6-82,4% pacjentów raportowało szybsze ustępowanie/łagodzenie objawów alergicznych po leczeniu desloratadyną w porównaniu do wcześniej stosowanych leków przeciwhistaminowych.**

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym [94] uwzględniającym blisko 78 000 pacjentów, jak i w pozostałych uwzględnionych badaniach o niższej wiarygodności [87]-[92] **desloratadyna została określona jako lek o udokumentowanej skuteczności w łagodzeniu objawów występujących w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki, charakteryzujący się jednocześnie dobrym profilem bezpieczeństwa.**

W przypadku badania [93], w którym oceniano efektywność kliniczną desloratadyny podawanej w zakresie dawek 5-20 mg/dobę w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną oraz badaniu post-marketingowym [95], którego celem jest oszacowanie profilu bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w populacji pacjentów filipińskich z rozpoznaniem alergicznego zapalenie błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej możliwość zdefiniowania wniosków na podstawie wyników przedstawionych na stronie rejestru badań klinicznych jest ograniczona.

11. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Hitaxa[®] (desloratadyna)

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

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

Działania niepożądane w badaniach klinicznych

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

W badaniu z zastosowaniem zwielokrotnionej dawki, w którym podawano do 20 mg desloratadyny na dobę przez 14 dni, nie zaobserwowano statystycznie lub klinicznie istotnego wpływu desloratadyny na układ krążenia. W badaniu, w którym desloratadynę podawano w dawce 45 mg na dobę (dawka 9 razy większa od dawki leczniczej) przez 10 dni, nie odnotowano wydłużenia odstępu QTc (odcinka mierzonego w zapisie EKG odzwierciedlającego czas pełnego cyklu pobudzenia i powrotu do stanu wyjściowego mięśniówki komórek serca) [96], [97].

Desloratadyna nie przenika łatwo do ośrodkowego układu nerwowego. W kontrolowanych badaniach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 5 mg na dobę, senność występowała nie częściej niż w grupie placebo. W badaniach klinicznych desloratadyna w postaci tabletek podawana w dawce 7,5 mg jeden raz na dobę nie wpływała na aktywność psychoruchową. Przeprowadzone u dorosłych badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki wskazuje, że desloratadyna w dawce 5 mg nie wpływa na podstawowe umiejętności pilotowania, w tym na nasilenie subiektywnie odczuwanej senności lub wykonywanie zadań związanych z pilotowaniem [96], [97].

Działania niepożądane po wprowadzeniu leku do obrotu

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

Tabela 44. Działania niepożądane, które bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa® [96].

Układ	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	omamy
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, bezsenność, pobudzenie psychoruchowe, drgawki
Zaburzenia serca	tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	bóle brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, zapalenie wątroby
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni
Zaburzenia ogólne	reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, duszność, świąd, wysypka i pokrzywka)

Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy rozważyć zastosowanie standardowego postępowania mającego na celu usunięcie niewchłoniętej substancji czynnej. Zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące. Na podstawie badania klinicznego z zastosowaniem zwielokrotnionej dawki, w którym podawano do 45 mg desloratadyny (dawka 9 razy większa od dawki leczniczej), nie stwierdzono klinicznie istotnych działań [96], [97].

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniach klinicznych, w których oceniano zdolność prowadzenia pojazdów, nie stwierdzono osłabienia sprawności u pacjentów otrzymujących desloratadynę. Jednakże, pacjentów należy poinformować, że bardzo rzadko, u niektórych osób występuje senność, która może wpływać na ich zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn [96], [97].

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W badaniach na zwierzętach desloratadyna nie wywierała działania teratogennego. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży, z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Hitaxa® w czasie ciąży. Desloratadyna jest wydzielana do mleka matki, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Hitaxa® tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej u kobiet karmiących piersią [96], [97]. Brak jest danych dotyczących wpływu desloratadyny na płodność [96].

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach interakcji po wielokrotnym podaniu ketokonazolu i erytromycyny nie obserwowano klinicznie istotnych zmian stężenia desloratadyny w osoczu [96], [97].

W farmakologicznych badaniach klinicznych jednoczesne podawanie desloratadyny z alkoholem nie nasilało zaburzeń sprawności psychoruchowej wywoływanych przez alkohol ani nie zwiększało

senności. Nie odnotowano istotnych różnic w wynikach testów aktywności psychoruchowej pomiędzy grupami otrzymującymi desloratadynę i placebo, niezależnie od tego, czy podawane były z alkoholem, czy bez alkoholu.

Nie zidentyfikowano jeszcze enzymu odpowiedzialnego za metabolizm desloratadyny, w związku z tym nie można całkowicie wykluczyć interakcji z innymi produktami leczniczymi. Desloratadyna nie hamuje CYP3A4 *in vivo*, a przeprowadzone badania *in vitro* wskazują, że produkt leczniczy nie hamuje CYP2D6 i nie jest ani substratem, ani inhibitorem glikoproteiny P [96], [97].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono skuteczność ani bezpieczeństwa stosowania produktu Hitaxa® w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Produkt Hitaxa® należy stosować ostrożnie w przypadku ciężkiej niewydolności nerek [96], [97].

Produkt leczniczy Hitaxa® zawiera aspartam i może być szkodliwy dla osób z fenylketonurią [96].

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować preparatu Aeries® [97].

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dla produktu leczniczego Aeries® (desloratadyna)

Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych u osób dorosłych i młodzieży w trakcie stosowania preparatu Aeries® (desloratadyna) należały: uczucie zmęczenia (1,2%), suchość w ustach (0,8%) i bóle głowy (0,6%). Podobne działania niepożądane obserwuje się u dzieci. U dzieci w wieku poniżej 2 lat najczęstsze działania niepożądane to biegunka (3,7%), gorączka (2,3%) i bezsenność (2,3%). Preparatu Aeries® (desloratadyna) nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość na desloratadynę, loratadynę lub którykolwiek składnik leku [98].

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

Raporty FDA

Na stronie internetowej amerykańskiej agencji Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono 3 dokumenty stanowiące ulotki informacyjne dotyczące produktu leczniczego Clarinex® (desloratadyna, tabletki) [99], [100], [101] (opublikowane odpowiednio: w 2001, 2002 oraz 2004 roku).

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania preparatu Clarinex® 5 mg (tabletki) oceniano w badaniach klinicznych uwzględniających ponad 2 300 pacjentów w wieku od 12 do 75 roku życia w

rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, 1 300 pacjentów w przedziale wiekowym od 12 do 80 roku życia z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz 416 pacjentów w wieku od 12 do 84 roku życia z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [101].

Badania w zakresie genotoksyczności desloratadyny w oparciu o test mutacji powrotnych w komórkach *Salmonella/E.coli* oraz dwóch testów w kierunku aberracji chromosomowych wskazały **brak dowodów na potencjalne właściwości genotoksyczne (mutagenne) preparatu.**

Badania kliniczne z zastosowaniem desloratadyny nie uwzględniały wystarczającej liczby pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia, aby móc oszacować różnice w zakresie stopnia odpowiedzi na leczenie względem młodszej populacji chorych. Modyfikowanie dawek desloratadyny u starszych pacjentów powinno być uzależnione od występowania zaburzeń funkcjonowania wątroby, nerek i serca, a także obecności chorób współistniejących i stosowania innych leków.

Do działań niepożądanych obserwowanych w trakcie praktyki klinicznej, po wprowadzeniu desloratadyny do obrotu należała tachykardia oraz rzadko – reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, świąd, obrzęk, duszności oraz anafilaksja, a także zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz bilirubiny [99], [100], [101].

Health Canada

Występowanie drgawek oraz konwulsji było raportowane w przypadku stosowania kilku leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji, takich jak: chlorfeniramina, difenhydramina i feniramina, ale także w przypadku leków należących do nowszej generacji, takich jak: astemizol, cetyryzyna, feksofenadyna, loratadyna oraz terfenadyna. Zgodnie z danymi FDA *Adverse Event Reporting System* z 1999 roku, częstość występowania drgawek związanych ze stosowaniem cetyryzyny, feksofenadyny oraz loratadyny oceniono na odpowiednio: 2,5%; 3,1% oraz 2,1% wszystkich działań niepożądanych raportowanych w trakcie terapii ww. lekami przeciwhistaminowymi.

Od czasu zarejestrowania desloratadyny w Kanadzie do sierpnia 2002 roku do agencji *Health Canada* wpłynęło 20 raportów dotyczących podejrzenia wystąpienia drgawek w trakcie stosowania loratadyny (9 przypadków), cetyryzyny (7 przypadków) oraz feksofenadyny (4 przypadki). **W tym okresie nie raportowano żadnych zaburzeń drgawkowych w wyniku stosowania desloratadyny.**

Raportowane przypadki drgawek stanowiły odpowiednio: 3,6%; 1,4% oraz 0,9% wszystkich działań niepożądanych obserwowanych w trakcie stosowania loratadyny, cetyryzyny i feksofenadyny. Łącznie

15 przypadków drgawek wystąpiło u pacjentów, u których stwierdzono wcześniejsze zaburzenia drgawkowe oraz u pacjentów stosujących jednocześnie leki przeciwdrgawkowe.

Przedstawione dane powinny być jednak interpretowane z ostrożnością dopóki wszystkie potencjalne przyczyny obserwowanych zaburzeń drgawkowych nie zostaną potwierdzone. Konieczne są dalsze badania oraz ciągły monitoring stosowania leków przeciwhistaminowych w celu określenia ich roli w występujących zaburzeniach drgawkowych w trakcie leczenia, szczególnie w grupach pacjentów ze szczególną predyspozycją do takich zaburzeń [102].

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

11.2. Inne źródła danych dotyczące bezpieczeństwa

Badania RCT niespełniające kryteriów włączenia do porównania bezpośredniego lub pośredniego z wybranymi komparatorami

W badaniu klinicznym [103] przeprowadzonym z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem oceniano efekty kliniczne stosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do budezonidu u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Desloratadyna podawana była doustnie w dawce 5 mg/dobę (n=31), natomiast budezonid w postaci donosowej podawano w dawce 32 µg/dobę (n=30). Oba preparaty podawano przez 2 tygodnie w okresie wiosennym. Wyniki badania kwestionariuszowego dotyczącego zmian jakości życia związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*; RQLQ) wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie wszystkich siedmiu domen kwestionariusza takich jak: aktywność, sen, rozwiązywanie praktycznych problemów, objawy ze strony nosa, oczu oraz problemy emocjonalne (p>0,05).

Do randomizowanego badania klinicznego [104] włączono 248 pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa indukowanego pyłkiem ambrozji, którzy wykazywali objawy o ciężkim nasileniu po ekspozycji na alergeny za pomocą komory alergenowej (ang. *Environmental Exposure Unit*; EEU). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących: desloratadynę w pojedynczej dawce 5 mg, difenhydraminę w pojedynczej dawce 50 mg lub placebo. Oceniano wpływ podanych leków przeciwhistaminowych na sprawność psychomotoryczną i koncentrację. Obserwowano, że pacjenci przyjmujący difenhydraminę wykazywali istotne statystycznie pogorszenie wszystkich parametrów dotyczących czujności (ang. *vigilance*) w porównaniu do grupy pacjentów, którzy zastosowali desloratadynę lub placebo. Różnica ta była bardziej wyraźna w

przypadku porównania difenhydraminy z desloratadyną niż w wyniku porównania difenhydraminy z placebo. Ponadto, u pacjentów stosujących difenhydraminę wykazano istotne statystycznie pogorszenie większości parametrów oceniających funkcje poznawcze (pamięć operacyjna, szybkość psychomotoryczna, zdolność wyciągania wniosków/ wykonywania obliczeń i operacji arytmetycznych, podzielność uwagi) w porównaniu do pacjentów przyjmujących desloratadynę lub placebo. Wyniki te odzwierciedlają również istotny klinicznie wpływ difenhydraminy na zmniejszenie wydajności psychomotorycznej w porównaniu do desloratadyny. Największą różnicę pomiędzy tymi lekami przeciwhistaminowymi raportowano w przypadku oceny stanu czujności oraz funkcjonowania pamięci operacyjnej. Nie wykazano natomiast żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a placebo w zakresie oceny parametrów funkcji poznawczych [104]. Pacjenci po przyjęciu difenhydraminy raportowali także istotnie statystycznie większe nasilenie sedacji oceniane za pomocą skali *Stanford Sleepiness Scale* w porównaniu do desloratadyny lub placebo ($p < 0,001$). Zastosowanie difenhydraminy wiązało się również z wystąpieniem istotnie statystycznie bardziej nasilonej senności i uczucia letargu oraz zmniejszeniem subiektywnego odczucia opanowania, inteligencji, utrzymania uwagi i koncentracji, koordynacji oraz sprawności w porównaniu do grupy pacjentów, którzy otrzymali desloratadynę lub placebo. Ponadto, w porównaniu do placebo, zastosowanie desloratadyny wiązało się z mniejszym nasileniem senności ($p = 0,046$) oraz większym opanowaniem ($p = 0,05$) [104].

Do wielośrodkowego badania klinicznego [105] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem włączono 650 pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Pacjenci zostali losowo włączeni do jednej z 3 grup otrzymujących: desloratadynę w dawce 5 mg/dobę, preparat złożony zawierający desloratadynę i pseudoefedrynę (2,5/120 mg 2x/dobę) lub pseudoefedrynę w dawce 120 mg 2x/dobę. Okres leczenia wynosił 2 tygodnie. W badaniu obserwowano, że zastosowana terapia desloratadyną, jak i stosowanie preparatu złożonego było dobrze tolerowane przez pacjentów; łącznie 25 pacjentów (4%) zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych była zbliżona we wszystkich trzech grupach i wynosiła 37% w przypadku stosowania desloratadyny w dawce 5 mg/dobę oraz 41% i 42%, odpowiednio w grupie stosującej preparat złożony lub pseudoefedrynę w monoterapii. Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych w czasie stosowania desloratadyny w monoterapii należały: bezsenność (2%), ból głowy (8%) oraz suchość jamy ustnej (3%). W trakcie badania, w żadnej z porównywanych grup nie wykazano żadnych istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów życiowych, czynności serca w badaniu elektrokardiograficznym (łącznie z analizą zmian odcinka QTc) oraz parametrów laboratoryjnych [105].

Do wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego [106] włączono pacjentów z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z nasilonymi objawami niedrożności nosa, którzy zostali losowo włączeni do jednej z 3 grup, w których podawano:

desloratadynę w dawce 5 mg/dobę, pseudoefedrynę w dawce 240 mg/dobę lub preparat złożony zawierający desloratadynę i pseudoefedrynę. Okres leczenia wynosił 2 tygodnie. W badaniu nie obserwowano żadnych niespodziewanych ani ciężkich działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane był najniższy w grupie desloratadyny i wyniósł 29%, 39% w przypadku stosowania pseudoefedryny oraz 36% w grupie przyjmującej preparat złożony. Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych w grupie pacjentów stosujących desloratadynę należały: bóle głowy (6%) oraz suchość w jamie ustnej (3%) i zmęczenie (3%). W grupach stosujących pseudoefedrynę lub preparat złożony analogiczne działania niepożądane występowały z częstością: 6%, 14%, 2% oraz 5%, 8% i 2%. Do innych działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów poddanych terapii desloratadyną, które występowały z częstością nie większą niż 1% należały: nudności, nadreaktywność psychomotoryczna, tachykardia, bezsenność oraz nadmierna senność [106]. Z powodu działań niepożądanych 17 pacjentów (5%) stosujących desloratadynę wycofało się z dalszego udziału w badaniu. W grupie poddanej monoterapii pseudoefedryną, jak i grupie otrzymującej preparat złożony odsetek ten wynosił 4%. Nie raportowano żadnych istotnych klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych oraz badaniu EKG, w tym także prawidłowości odcinka QT [106].

W randomizowanym badaniu klinicznym [107] przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania desloratadyny w dawce 5 mg/dobę lub pseudoefedryny w monoterapii lub preparatu złożonego zawierającego desloratadynę i pseudoefedrynę u pacjentów z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Okres leczenia wynosił 2 tygodni. W grupie pacjentów otrzymujących desloratadynę w dobowej dawce wynoszącej 5 mg raportowano występowanie: bezsenności (3,0%), suchości w jamie ustnej (2,0%) oraz bólów głowy (7,1%). Częstość występowania ww. działań niepożądanych w grupie pacjentów otrzymujących desloratadynę była niższa niż w grupie otrzymującej preparat złożony (odpowiednio: 9,5%, 9,5% oraz 6,5%) lub pseudoefedrynę (odpowiednio: 14,0%, 8,0% oraz 12,0%). Z powodu wystąpienia działań niepożądanych z dalszego udziału w badaniu wycofało się 4 (2,0%) pacjentów otrzymujących desloratadynę. Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych również był niższy w grupie otrzymującej desloratadynę względem pozostałych grup, w których wynosił odpowiednio: 3,5% oraz 4,5%. W badaniu nie wykazano żadnych istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych oraz w badaniu EKG (łącznie z oceną odcinka QT) [107].

W randomizowanym badaniu klinicznym [108] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania desloratadyny w monoterapii lub desloratadyny w skojarzeniu z dipirydamolem (inhibitor adhezji płytek krwi) u 64 pacjentów z przewlekłą pokrzywką o etiologii autoimmunologicznej (pozytywny wynik testu skórny z użyciem autologicznej surowicy). Okres leczenia wynosił 28 dni, a monoterapię

desloratadyną w dawce 5 mg/dobę (+ placebo) stosowało 30 pacjentów. Do najważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w obu grupach należały: senność o nieznacznym nasileniu, ból głowy, zawroty głowy, suchość jamy ustnej oraz uczucie dyskomfortu w obrębie przewodu pokarmowego, niemniej jednak działania te określono jako akceptowalne. W wyniku zastosowanego leczenia nie wykazano istotnych statystycznie, jak i klinicznie zmian w zakresie badanych parametrów laboratoryjnych [108].

W randomizowanym badaniu klinicznym [109] przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w populacji pacjentów z rozpoznaniem nabytej pokrzywki z zimna (ang. *Acquired Cold Urticaria*; ACU) będącej rodzajem przewlekłej pokrzywki fizykalnej. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z 3 grup otrzymujących: desloratadynę w dawce 5 mg/dobę, desloratadynę w dawce 20 mg/dobę lub placebo. Okres leczenia wynosił 7 dni. Łącznie 17 pacjentów raportowało wystąpienie 25 działań niepożądanych, z których 11 wystąpiło w trakcie stosowania desloratadyny w dawce 5 mg/dobę, 7 w czasie terapii desloratadyną w dawce 20 mg/dobę (kolejnych 2 oraz 5 działań niepożądanych wystąpiło odpowiednio w wyniku stosowania placebo oraz w okresie wymywania). Do działań niepożądanych określonych jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem należało zmęczenie (głównie o łagodnym nasileniu), które raportowało 3 pacjentów stosujących desloratadynę w dawce 5 mg/dobę oraz kolejnych 3 pacjentów poddanych terapii desloratadyną w dawce 20 mg/dobę. Żaden pacjent biorący udział w badaniu nie raportował wystąpienia senności. Jedno ciężkie działanie niepożądane (zapalenie żołądka i jelit) wystąpiło u pacjenta w fazie wymywania, który poddany został hospitalizacji [109].

Badania RCT niewykorzystane do porównania pośredniego z wybranymi komparatorami

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa stosowania desloratadyny względem placebo na podstawie randomizowanych badań klinicznych, które zidentyfikowano na potrzeby przeprowadzenia porównań pośrednich desloratadyny z loratadyną lub cetyryzyną, a których ostatecznie nie wykorzystano w ramach ww. porównań, ze względu na istotne różnice dotyczące metod ich przeprowadzenia, okresu leczenia/ obserwacji i analizowanych punktów końcowych. Różnice te uniemożliwiły uwzględnienie raportowanych wyników w porównaniach pośrednich desloratadyny z loratadyną lub cetyryzyną przez wspólny komparator (placebo).

Tabela 45. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa desloratadyny względem placebo, na podstawie badań RCT, które nie zostały włączone do porównań pośrednich.

Badanie [ref.]	Populacja pacjentów	Okres leczenia/ obserwacji	Wyniki
[25]	46 pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa poddanych leczeniu desloratadyną w dawce	7 dni (+ 10 dni okresu wymywania)	W badaniu nie raportowano żadnych istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów życiowych oraz jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych w okresie leczenia/ obserwacji. Pięciu pacjentów z każdej z grup raportowało wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: w grupie leczonej desloratadyną - bóle głowy (n=1), nudności (n=1) oraz senność

Badanie [ref.]	Populacja pacjentów	Okres leczenia/ obserwacji	Wyniki
	5 mg/dobę lub placebo (w schemacie skrzyżowanym), a następnie poddanych próbie prowokacyjnej.		(n=3); w grupie otrzymującej placebo - suchość w jamie ustnej (n=1), bóle głowy (n=2), nudności (n=1) oraz senność (n=1), (p>0,05). Żaden pacjent nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
[26]	47 pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa poddanych leczeniu desloratadyną w dawce 5 mg/dobę lub placebo (w schemacie skrzyżowanym), a następnie poddanych próbie prowokacyjnej.	7 dni (+ 10 dni okresu wymywania)	W badaniu nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych, a także istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem desloratadyny lub placebo w zakresie częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych (4% vs 6%; p>0,05). W grupach otrzymujących odpowiednio desloratadynę i placebo raportowano wystąpienie: migreny (n=1 vs n=1; p>0,05*); w grupie otrzymującej desloratadynę wystąpiła również: senność (n=1), a w grupie otrzymującej placebo infekcje wirusowe (n=2), zaburzenia miesiączkowania (n=1) oraz kaszel (n=1). Jeden pacjent zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia infekcji wirusowej oraz kaszlu o umiarkowanym nasileniu w czasie stosowania placebo.
[27]	Pacjenci z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa poddani leczeniu desloratadyną w dawce 5 mg/dobę (n=172) lub placebo (n=174) w grupach równoległych.	2 tygodnie	Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych, jak i działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem była porównywalna w obu grupach. Odsetek pacjentów, którzy raportowali działania niepożądane określone jako związane z zastosowanym leczeniem wynosił 19% oraz 14%, odpowiednio w grupie leczonej desloratadyną oraz grupie pacjentów otrzymujących placebo (p>0,05*). Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Nie raportowano ciężkich działań niepożądanych. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: bóle głowy (6% oraz 5%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej, p>0,05*), a częstość występowania senności była taka sama w obu grupach i wynosiła 2% (p>0,05*).
[32]	18 pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa poddanych leczeniu desloratadyną w dawce 5 mg/dobę lub placebo (w schemacie skrzyżowanym) i następnie – próbie prowokacyjnej.	5 dni	W badaniu nie raportowano wystąpienia żadnych ciężkich działań niepożądanych, a także istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów życiowych oraz parametrów funkcjonowania wątroby. W czasie stosowania desloratadyny obserwowano wystąpienie: znużenia, zmęczenia, zawrotów głowy, nudności oraz kichania, a w przypadku stosowania placebo raportowano: wymioty, luźne stolce, ból zęba, spuchnięcie nosa, zawroty głowy, nudności, bóle głowy oraz przypadek choroby Hashimoto. Wszystkie raportowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym nasileniem, a większość nie była związana z zastosowanym leczeniem.
[38]	584 pacjentów z przewlekłym, (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa poddanych leczeniu desloratadyną w dawce 5 mg/dobę (n=293) lub placebo (n=291) w grupach równoległych.	4 tygodnie	Częstość występowania działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem była porównywalna w obu grupach i wynosiła odpowiednio: 9% w grupie stosującej desloratadynę oraz 8% w grupie kontrolnej przyjmującej placebo (p>0,05*). Wszystkie raportowane działania niepożądane miały charakter przemijający i ustąpiły w czasie zakończenia badania. Jedynym działaniem niepożądanim, które raportowano u ≥2% pacjentów były bóle głowy, które zgłaszało 3% pacjentów z grupy badanej oraz 4% pacjentów w grupie kontrolnej (p>0,05*). Żaden z pacjentów nie raportował wystąpienia senności.
[43]	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną poddani leczeniu desloratadyną w dawce 5 mg/dobę (n=40) lub placebo (n=40) w grupach równoległych.	6 tygodni	Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych była niska, a wszystkie raportowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym nasileniem.
[44]	54 pacjentów z atopią, którzy otrzymali pojedyncze dawki: desloratadyny 5 mg, feksofenadyny 180 mg lub placebo (w schemacie skrzyżowanym), a następnie zostali poddani skórnej próbie prowokacyjnej.	24 godziny (+ 10-28 dni okresu wymywania)	Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych była niska. Dziewięciu (17%) pacjentów raportowało wystąpienie łącznie 16 działań niepożądanych, z których żadne nie zostało określone jako związane z zastosowanym leczeniem. Nie obserwowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądane, zgonu, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
[45]	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką poddani leczeniu desloratadyną w dawce 5 mg/dobę (n=27), desloratadyną w skojarzeniu z montelukastem (n=27) lub placebo (n=27) w grupach równoległych.	6 tygodni	W badaniu nie raportowano istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów życiowych i laboratoryjnych oraz badaniu EKG pracy serca. W żadnej grupie nie stwierdzono wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia.

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Podsumowując, wyniki raportowane w ww. randomizowanych badaniach klinicznych wskazały na dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w dawce 5 mg/dobę w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych była ogólnie niska i porównywalna w grupach pacjentów stosujących desloratadynę lub przyjmujących placebo (lub feksofenadynę w przypadku jednego badania).

Opracowania wtórne

W opracowaniu wtórnym [110] opartym na badaniach zidentyfikowanych w bazie PubMed oraz raportach opublikowanych przez agencje EMA oraz FDA analizowano bezpieczeństwo stosowania doustnych leków przeciwhistaminowych pierwszej lub drugiej generacji najczęściej stosowanych w objawowym leczeniu chorób alergicznych, takich jak: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa oraz pokrzywka. Hamowanie obwodowych receptorów histaminowych powoduje ustąpienie/ łagodzenie objawów alergicznych w obrębie skóry lub/i błon śluzowych nosa, podczas gdy zahamowanie receptorów H1 w ośrodkowym układzie nerwowym wiąże się z wystąpieniem senności, uczucia zmęczenia i zmęczenia, wzrostem apetytu czy upośledzeniem funkcji poznawczych (m.in.: obniżeniem zdolności zapamiętywania i szybkiego reagowania), ale także może wiązać się z wystąpieniem drgawek lub zachowań agresywnych. Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji oddziałują nie tylko na receptory H1 na obwodzie, ale także ze względu na swoją budowę chemiczną mogą przenikać przez barierę krew-mózg i hamować aktywność ośrodkowych receptorów H1, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia wyżej opisanych działań niepożądanych. Dodatkowo, leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji posiadają właściwości oddziaływania z receptorami muskarynowymi, α -adrenergicznymi oraz serotonergicznymi, co może prowadzić do wystąpienia takich objawów jak: zaburzenia widzenia (rozszerzenie źrenic, fotofobia oraz podwójne widzenie), suchość błony śluzowej w jamie ustnej, tachykardia, zaparcia, trudności w oddawaniu moczu, pobudzenie lub splątanie. Należy podkreślić, że senność powodowana przez preparaty pierwszej generacji zakłóca naturalny rytm dobowy snu i czuwania, stąd też stosowanie tych leków jako środków działających nasennie nie jest wskazane. **Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, w tym także desloratadyna wykazują zdecydowanie lepszy profil bezpieczeństwa przy jednocześnie podobnej lub nawet lepszej skuteczności klinicznej.** W minimalnym stopniu lub wcale nie przenikają do ośrodkowego układu nerwowego, stąd też nie powodują sedacji, nie zaburzają dobowego rytmu snu i czuwania ani pracy serca, nie upośledzają funkcji poznawczych oraz aktywności psychomotorycznej, równowagi wodno-elektrolitowej, a także funkcjonowania ośrodka regulującego apetyt i temperaturę ciała oraz mediowanego przez stres uwalniania acetylocholino i endorfin z przysadki mózgowej. **W związku z korzyściami klinicznymi oraz dobrym profilem bezpieczeństwa leki przeciwhistaminowe drugiej generacji są preferowaną opcją terapeutyczną w łagodzeniu objawów chorób alergicznych.** Badania kliniczne oraz obserwacyjne potwierdzają, że **stosownie leków**

przeciwhistaminowych drugiej generacji wiąże się z relatywnie niskim ryzykiem występowania działań niepożądanych, które najczęściej charakteryzują się łagodnym nasileniem. W opracowaniu podkreślono także, że leki przeciwhistaminowe podawane donosowo mogą w pewnym stopniu przenikać przez barierę krew-mózg i powodować senność [110].

W opracowaniu [111] opisano zagadnienia dotyczące profilu bezpieczeństwa terapii stosowanych u dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Podkreślono, że aktualnie dostępne metody leczenia farmakologicznego objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u pacjentów pediatrycznych obejmują: doustne stosowanie leków przeciwhistaminowych nowej generacji, w tym także desloratadyny oraz donosowe podawanie kortykosteroidów. **Dostępne dane kliniczne oraz rekomendacje oparte na wiarygodnych doniesieniach naukowych sugerują, że te dwie grupy leków charakteryzują się dobrym profilem bezpieczeństwa i są dobrze tolerowane u dzieci.** Należy jednocześnie pamiętać o konieczności monitorowania wzrostu u dzieci, które przyjmują donosowe kortykosteroidy. Inne metody leczenia takie jak: immunoterapia, miejscowe stosowanie kromonów lub preparatów obkurczających błonę śluzową nosa również mogą wykazywać korzyści w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci, a ich zastosowanie powinno być rozważone przez lekarza z uwzględnieniem wieku dziecka oraz nasilenia objawów [111].

Bezpieczeństwo farmakoterapii doustnymi lekami przeciwhistaminowymi u pacjentów w podeszłym wieku i rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oceniano w opracowaniu [112]. Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji u osób starszych powinny być stosowane z ostrożnością ze względu na relatywnie licznie obserwowane działania niepożądane oraz potencjalne interakcje z innymi stosowanymi lekami. Z kolei, **inhibitory receptora histaminowego drugiej generacji, takie jak: desloratadyna, lewocetyryzyna oraz ebastyna cechują się selektywnym hamowaniem receptora histaminowego i są dobrze tolerowane przez pacjentów w podeszłym wieku, nie zwiększając ryzyka wystąpienia arytmii. Ponadto, leki te stanowią odpowiednią opcję terapeutyczną u osób z niewydolnością nerek lub wątroby, w tym także osób w starszym wieku** [112].

W opracowaniu [113] analizowano wpływ leków przeciwhistaminowych nowej generacji (desloratadyny, feksofenadyny, cetyryzyny) na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Zaznaczono, że wystąpienie sedacji wynika z hamowania receptorów histaminowych w ośrodkowym układzie nerwowym przez leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, których liofilowa budowa umożliwia im przenikanie przez barierę krew-mózg. Określenie „sedacja” obejmuje nie tylko senność, ale także odnosi się do upośledzenia funkcji poznawczych oraz specyficznych zdolności umysłowych i fizycznych, które mogą negatywnie wpłynąć na codzienną aktywność, funkcjonowanie i wydolność w

pracy oraz szkole, obsługę maszyn oraz pojazdów, a także innych czynności, które wymagają koncentracji oraz wzmożonej uwagi i czujności. W opracowaniu podkreślono konieczność uwzględniania indywidualnej aktywności pacjenta w trakcie ordynowania określonego leku przeciwhistaminowego w celu zapewnienia maksymalnego efektu terapeutycznego bez jednoczesnego obniżenia aktywności psychomotorycznej pacjenta [113].

Profil bezpieczeństwa metod leczenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u kobiet ciężarnych analizowano w opracowaniu [114]. Jak podkreślono, leczenie farmakologiczne jest relatywnie rzadko stosowane w przypadku kobiet w ciąży mimo istnienia wiarygodnych dowodów naukowych wskazujących na brak przeciwwskazań do takiej terapii. Do metod łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa o niskim ryzyku teratogenności należy: immunoterapia (w przypadku pacjentek, które rozpoczęły leczenie przed zajściem w ciążę) oraz donosowe stosowanie kromoglikanu sodowego, beklometazonu, budezonidu, a także leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji (chlorfeniramina, tripelenamina oraz hydroksyzyna). Z kolei, leki przeciwhistaminowe drugiej generacji takie jak: cetyryzyna, loratadyna, a także desloratadyna jako metabolit loratadyny stanowią drugą linię preparatów o niskim ryzyku teratogenności, niemniej jednak nie zostały one tak szczegółowo przebadane, jak leki pierwszej generacji, które od dawna funkcjonują w lecznictwie. Należy jednocześnie podkreślić, że teratogenność leków oceniana jest zazwyczaj na modelach zwierzęcych. Podsumowując, przy doborze odpowiedniego leku przeciwhistaminowego stosowanego w razie konieczności u kobiet w ciąży należy rozpatrzyć właściwości chemiczne leku, dane na temat teratogenności, a także stopień zaawansowania ciąży, jak i nasilenie objawów u kobiety ciężarnej. Należy mieć także na uwadze fakt, że nieleczone zapalenie błony śluzowej nosa może nasilać objawy astmatyczne, zaburzać odżywianie, jakość snu oraz ogólne samopoczucie pacjentek w ciąży, co również negatywnie oddziałuje na płód [114].

11.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa desloratadyny

Na podstawie przeanalizowanych doniesień naukowych **należy wnioskować o dobrym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa desloratadyny**, która stosowana w standardowej dawce wynoszącej 5 mg/dobę może najczęściej powodować takie działania niepożądane jak: bóle głowy, zmęczenie lub suchość w jamie ustnej.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wykazały, że stosowanie desloratadyny w standardowej dawce wynoszącej 5 mg/dobę wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w stopniu porównywalnym do stosowania placebo. Profil bezpieczeństwa desloratadyny jest również zbliżony do bezpieczeństwa stosowania innych leków przeciwhistaminowych najnowszej generacji o wysokiej selektywności do receptora histaminowego H1 oraz braku lub minimalnej zdolności do

przenikania przez barierę krew-mózg, takich jak: lewocetyryzyna lub feksofenadyna. Dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny potwierdzony został w kilku obserwacyjnych badaniach post-marketingowych.

Ze względu budowę chemiczną, która uniemożliwia przenikanie desloratadyny do ośrodkowego układu nerwowego nie powoduje ona wystąpienia sedacji, nie upośledza aktywności psychomotorycznej, funkcji poznawczych, koncentracji, zdolności do zapamiętywania i szybkiego reagowania oraz nie zaburza dobowego rytmu snu i czuwania, co wykazano w badaniach z udziałem zarówno zdrowych ochotników, jak i pacjentów ze schorzeniami alergicznymi. Dodatkowo, w dwóch dużych badaniach obserwacyjnych [87], [91] obejmujących ponad 57 pacjentów z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wykazano, że stosowanie desloratadyny wiąże się z bardzo małym ryzykiem wystąpienia senności/zmęczenia. Należy także podkreślić wyniki randomizowanych badań klinicznych [10], [109], w których wykazano, że zwiększenie dawki desloratadyny do 20 mg/dobę nie wiązało się z jednoczesnym wzrostem częstości występowania i nasilenia senności w odniesieniu do standardowej dawki leku, a także względem placebo. Ponadto, w programie monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii prowadzonym od 2002 roku przez agencję *Health Canada* nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia zaburzeń drgawkowych w wyniku stosowania desloratadyny [102].

Ponadto, selektywne oddziaływanie desloratadyny z receptorami H1 wiąże się z brakiem jednoczesnego działania antycholinergicznego oraz antyserotonergicznego. Wyniki badań farmakokinetycznych przedstawione m.in. Charakterystyce Produktu Leczniczego Hitaxa® wykazały, że desloratadyna nie wykazuje interakcji z alkoholem (tzn. nie następuje potęgowanie zaburzeń psychomotorycznych), nie wykazuje istotnych interakcji z cytochromem P450 (CYP3A), stąd też nie powoduje istotnych klinicznie interakcji farmakologicznych z lekami (m.in. ketokonazolem oraz erytromycyną), białkami transportowymi w ścianie jelit oraz z pożywieniem i sokiem grejpfrutowym. Ponadto, desloratadyna nie wpływa na układ przewodzący serca i nie zaburza prawidłowego odcinka QT w elektrokardiogramie pracy serca, co udokumentowano w badaniu farmakokinetycznym, w którym zastosowano dawkę 45 mg/dobę desloratadyny przez okres 10 dni [96], [97].

Podsumowując, **desloratadyna charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa wykazanym w badaniach przedklinicznych, a następnie udokumentowanym i potwierdzonym w szeregu badań klinicznych oraz w dużych, obserwacyjnych badaniach post-marketingowych.**

12. Opracowania (badania) wtórne

12.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 32 opracowania (badania) wtórne spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej. Odnaleziono opracowania wtórne dotyczące zastosowania desloratadyny oraz innych leków przeciwhistaminowych w populacji pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [115]-[125] lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [126]-[133], jak opracowania (badania) wtórne, dotyczące ogólnej populacji pacjentów z atopią, w tym także z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i pokrzywką [134]-[146].

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

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 18.8.).

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

Zdecydowaną większość zidentyfikowanych opracowań (badań) wtórnych (za wyjątkiem opracowań [124], [132], [133], [141], [143], [144], [145], [146]) oparto na wynikach dostępnych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu z placebo, a także z lewocetyryzyną, które zostały również uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej. Należy równocześnie podkreślić, że część ww. opracowań (badań) wtórnych lub ich fragmenty dotyczące oceny właściwości farmakodynamicznych desloratadyny opierała się również na wynikach badań przedklinicznych.

W przeglądzie systematycznym [115] przeprowadzono meta-analizę randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny w porównaniu z placebo, lewocetyryzyną oraz feksofenadyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. **Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wskazały na istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania desloratadyny względem placebo w zakresie redukcji nasilenia ogólnych objawów nosowych i ocznych, nasilenia objawów nosowych oraz poprawy drożności nosa.** Mimo, że w opracowaniu [115] podkreślono heterogeniczność zidentyfikowanych badań klinicznych przeprowadzono meta-analizę w zakresie skuteczności klinicznej

desloratadyny w porównaniu z lewocetyryzyną dla bardzo małej populacji liczącej łącznie 86 pacjentów. Oszacowane **wyniki wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną w odniesieniu do redukcji nasilenia łącznych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a także zmian stężenia eozynofiliów oraz interleukiny 4 w wydzielinie błony śluzowej nosa.** Należy podkreślić, że meta-analiza przeprowadzona przez Autorów niniejszego opracowania w zakresie skuteczności klinicznej desloratadyny w porównaniu do lewocetyryzyny uwzględniała wyniki 3 badań ([1], [3], [4]) spośród 5 ([1], [3], [4], [5], [7]) zidentyfikowanych badań włączonych do opracowania [115]. W ocenie Autorów niniejszej analizy klinicznej badania [5], [7] charakteryzowały się zbyt wysokim poziomem heterogeniczności, aby móc zagregować ich wyniki z pozostałymi w sposób wiarygodny (por. tabele w Aneksie do niniejszego opracowania, rozdz. 18.4.). W opracowaniu [115] podkreślono jednocześnie brak lub niewystarczającą ilość badań klinicznych, umożliwiających bezpośrednie i wiarygodne porównanie efektywności klinicznej desloratadyny z innymi lekami przeciwhistaminowymi drugiej generacji stosowanymi w analizowanych wskazaniach.

Podsumowania oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny i feksofenadyny względem placebo w populacji pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa dokonano w opracowaniu [116]. W opracowaniu nie przeprowadzono meta-analizy wyników uwzględnionych badań, a ogólną analizę efektywności klinicznej ocenianych leków oparto na randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą placebo. W oparciu o wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny ([2], [3], [4] [20], [25], [26], [27], [30], [36], [46]), feksofenadyny lub lewocetyryzyny można wnioskować o ich wysokiej skuteczności klinicznej mierzonej redukcją nasilenia objawów nosowych, w tym nasilenia niedrożności nosa w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. **Desloratadyna, a także feksofenadyna oraz lewocetyryzyna będące inhibitorami receptora H1 najnowszej generacji o szybkim początku działania stanowią odpowiednią opcję terapeutyczną w łagodzeniu objawów związanych z niedrożnością nosa u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.** W opracowaniu (badaniu) wtórnym [134] podkreślono, że **skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny, feksofenadyny oraz lewocetyryzyny nie powinny być analizowane oddzielnie tylko łącznie jako część jednej grupy leków, które charakteryzują się wysoką selektywnością do receptora H1.** Z kolei, w opracowaniu (badaniu) wtórnym [117] opartym na wynikach 8 badań klinicznych porównujących desloratadynę z lewocetyryzyną ([1], [2], [3], [4], [7]) podkreślono, że oba leki są dobrze tolerowane przez pacjentów i nie zaburzają funkcji poznawczych, koncentracji ani zdolności do zapamiętywania. Wskazano również na wyniki niektórych badań sugerujących, że desloratadyna oraz lewocetyryzyna mogą wykazywać korzystne działanie w zakresie zmniejszenia reaktywności oskrzeli oraz nasilenia niektórych objawów astmatycznych występujących w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

W odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, wyniki meta-analzy przeprowadzonej w opracowaniu [128] wskazały, że **desloratadyna charakteryzuje się zbliżoną skutecznością kliniczną w zakresie redukcji nasilenia objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej względem: loratadyny, mizolastyny, cetyryzyny** oraz terfenadyny. Należy jednocześnie zaznaczyć, że wyniki przeprowadzonej meta-analzy dostępne są tylko w postaci abstraktu (pełny tekst opublikowano w języku chińskim), a uwzględniona terfenadyna jest już wycofana z lecznictwa w Europie oraz USA.

W kontekście wyników przedstawionych w niniejszej analizie klinicznej, istotne wydają się doniesienia przedstawione w opracowaniach [130], [138]. Podkreślono w nich, że **wyniki dotyczące oceny działania leków przeciwhistaminowych na modelu alergicznych zmian skórnych indukowanych w wyniku prób prowokacyjnych mają ograniczone właściwości predykcyjne odnośnie ich rzeczywistej skuteczności klinicznej**. Zastosowanie modelu indukowanych zmian skórnych jest szeroko stosowane w ocenie efektów farmakodynamicznych leków przeciwhistaminowych jednak imitują one tylko wczesną fazę reakcji alergicznej i nie odzwierciedlają ogólnoustrojowego procesu zapalnego leżącego u podstaw chorób alergicznych i w związku z tym nie stanowią odpowiedniego wskaźnika skuteczności klinicznej, a oszacowanie wyższości któregośkolwiek leku przeciwhistaminowego względem innego w odniesieniu do skuteczności klinicznej powinno opierać się na bardziej istotnych klinicznie punktach końcowych.

Podsumowując, wyniki przedstawione w opracowaniach (badaniach) wtórnych wskazują, że **desloratadyna:**

- podawana w standardowej dawce (5 mg/ dobę) **wykazuje istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną niż placebo w odniesieniu do łagodzenia nosowych i ocznych objawów związanych z okresowym oraz przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku ≥ 12 roku życia,**
- **wykazuje dodatkowe właściwości przeciwzapalne,** które manifestują się m.in. redukcją nasilenia niedrożności nosa,
- **zmniejsza nasilenie objawów związanych z funkcjonowaniem górnych dróg oddechowych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa ze współistniejącą astmą oskrzelową,**
- stosowana w standardowej dawce (5 mg/dobę) **u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów istotnie zmniejsza nasilenie świądu skóry, liczbę oraz wielkość bąbli pokrzywkowych;** obserwowane efekty kliniczne występowały już po zastosowaniu pojedynczej dawki leku i utrzymywały się przez cały okres leczenia wynoszący 6 tygodni,

- **w istotny statystycznie sposób poprawia jakość życia pacjentów** z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a także pacjentów z przewlekłą pokrzywką, tzn. umożliwia normalną aktywność w ciągu dnia i niweluje negatywny wpływ objawów na jakość snu,
- **charakteryzuje się szybkim początkiem działania i długim okresem aktywności przeciwhistaminowej wynoszącym do 24 godzin,**
- **nie wykazuje istotnych interakcji z cytochromem P450 (CYP3A),**
- **nie wykazuje istotnych klinicznie interakcji farmakologicznych z lekami, białkami transportowymi w ścianie jelit oraz z pożywieniem i sokiem grejpfrutowym,**
- **nie przenika przez barierę krew-mózg, nie wykazuje działania sedatywnego, ani nie obniża aktywności psychomotorycznej i funkcji poznawczych pacjentów,**
- **nie wykazuje działania antycholinergicznego ani antyserotonergicznego,**
- **nie wpływa na układ przewodzący serca i nie zaburza prawidłowego odcinka QT w elektrokardiogramie pracy serca,**
- **charakteryzuje się ogólnie dobrym profilem bezpieczeństwa** udokumentowanym w badaniach klinicznych z udziałem dorosłych, dzieci, jak i osób w starszym wieku, który został potwierdzony w dużych, obserwacyjnych badaniach post-marketingowych,
- **nie powoduje istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych przy 4-krotnym zwiększeniu dobowej dawki w trakcie leczenia przewlekłej pokrzywki** [118], [119], [120], [121], [122], [123], [126], [127], [129], [131], [135], [136], [137], [139], [140], [141], [142].

W opracowaniu [124] opartym na wynikach przeprowadzonych wcześniej meta-analiz wykazano, że immunoterapia podskórna jest skuteczną metodą leczenia objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, w stopniu co najmniej porównywalnym do leczenia farmakologicznego, w tym także monoterapii desloratadyną. Z kolei, w badaniu [133] porównywano skuteczność kliniczną swoistej immunoterapii względem standardowego leczenia farmakologicznego u pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Niemniej jednak ze względu na małą liczbę badań klinicznych o niskim poziomie wiarygodności, wnioskowanie o wyższości którejkolwiek z analizowanych terapii jest ograniczone.

Wyniki zestawienia przedstawionego w opracowaniu [125] potwierdzają, że długość okresu leczenia wynosząca odpowiednio: 2 oraz 4 tygodnie jest wystarczająca, aby wiarygodnie oszacować skuteczność kliniczną farmakoterapii stosowanych w okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa, co pozostaje zgodne z zaleceniami FDA. Z kolei, w opracowaniu [132] dotyczącym oceny skuteczności różnych metod/schematów leczenia przewlekłej pokrzywki wykazano, że najwyższy poziom wiarygodności, jak i stopień rekomendacji zgodnie z kryteriami EBM

charakteryzuje stosowanie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji niewykazujących działania sedatywnego, m.in. desloratadyny.

Opracowania [143], [144], [145] stanowiły raporty agencji EMA dotyczące m.in. procedur związanych z rejestracją produktu leczniczego zawierającego desloratadynę, a także podsumowania raportowanej w badaniach efektywności klinicznej preparatu.

Wnioski z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych opartych na wynikach wiarygodnych badań klinicznych, jak i badań przedklinicznych wskazują, że **desloratadyna stanowi lek o wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilem bezpieczeństwa, a więc optymalnej efektywności klinicznej, także w stopniu porównywalnym do innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, co jest zbieżne z wynikami i wnioskami z bieżącej analizy klinicznej.**

13. Dyskusja

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

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa stanowi zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział przeciwciała (IgE) skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom. Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jako proces zapalny charakteryzuje się takimi objawami jak: wyciek wodnistej wydzieliny, kichanie, blokada nosa, świąd błony śluzowej nosa, a czasem także upośledzenie węchu i smaku oraz objawy alergicznego zapalenia spojówek tj.: łzawienie, przekrwienie i świąd oczu [207], [208]. Chociaż alergiczny nieżyt nosa manifestuje się głównie objawami ze strony nosa, uważany jest obecnie za chorobę ogólnoustrojową, istotnie pogarszającą jakość życia pacjentów poprzez negatywny wpływ objawów na codzienną aktywność, wydolność w pracy oraz nauce, a także jakość snu powodujące potęgowanie uczucia nadmiernego zmęczenia w czasie dnia, uczucia porytowania i zaburzeń koncentracji, co raportuje około 80% osób. Przewlekłe zatkanie nosa i jego niedrożność stanowią prawdopodobnie najbardziej kłopotliwe objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [137], [207], [208]. Dodatkowo, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa związane jest z ryzykiem długoterminowych komplikacji, takich jak: przewlekłe zapalenie zatok, ucha środkowego oraz astma. Nieleczony nieżyt nosa zwiększa liczbę ataków duszności, o połowę zwiększa liczbę hospitalizacji z powodu astmy i utrudnia leczenie, a także zwiększa koszty leczenia tej choroby [207], [209].

Od 2001 roku w ramach projektu ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) realizowanego w ramach współpracy z licznymi towarzystwami i organizacjami alergologicznymi pod patronatem Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wprowadzono nową, obowiązującą aktualnie klasyfikację alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, biorącą pod uwagę kryterium częstości występowania objawów. Dotychczas obowiązujący podział alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa na sezonowy i całoroczny zastąpiono podziałem na: okresowy (zwany dawniej także pyłkowym lub katarem siennym) oraz przewlekły [207], [210].

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa występuje u około 10-30% populacji (tj. około 500-600 milionów osób), w tym około 25% populacji Europy co powoduje, że **jest** ono **uznawane za najczęstszą chorobę alergiczną świata** [207], [208], [209]. Częstość występowania chorób alergicznych, w tym także alergicznych nieżytów nosa w populacji polskiej oceniano w badaniu

„Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” (ECAP), którego pierwsze wyniki zostały opublikowane w 2009 roku [211]. Na podstawie dostępnych danych wykazano, że średnia częstość objawów alergicznego nieżytu nosa wynosi 22,5% całej populacji polskiej. Alergiczny nieżyt nosa o charakterze sezonowym zdiagnozowano u 15,55% pacjentów, a całoroczny - u 15,2% chorych [211], [218]. **Wyniki te lokują Polskę w grupie krajów o najwyższym stopniu występowania alergii górnych dróg oddechowych.** Celem leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom i rozwojowi chorób współistniejących, w tym także astmy oskrzelowej [210], [212].

Drugie z analizowanych wskazań klinicznych czyli **pokrzywka** stanowi niejedolity zespół chorobowy charakteryzujący się nagłym pojawianiem się bąbli pokrzywkowych, którym często towarzyszą objawy obrzęku naczynioruchowego. Zmiany skórne w przebiegu pokrzywki, jak i towarzyszący im świąd czy bolesność w znacznym stopniu wpływają na jakość życia i funkcjonowanie chorych. Nie powodując zagrożenia życia, bywają niedoceniane przez lekarzy, jednak w odczuciu samych chorych znacząco obniżają komfort życia, a także powodują uczucie zmęczenia, trudności w zasypianiu. Każda zmiana widoczna na skórze i wpływająca na wygląd zewnętrzny powoduje również dyskomfort psychiczny i wyzwała reakcje emocjonalne takie jak: gniew, rozdrażnienie, a następnie zaburzenia dotyczące zdrowia psychicznego. Ponad połowa pacjentów z przewlekłą pokrzywką raportuje odczuwalne ograniczenie w codziennej aktywności, a u 75% osób występują problemy ze snem [129], [213], [214].

Pokrzywka należy do schorzeń o złożonej i wieloczynnikowej etiologii oraz patomechanizmie. Formę schorzenia, w przypadku której potwierdzenie obecności czynnika sprawczego okazuje się niemożliwe określa się pokrzywką idiopatyczną, niemniej jednak w przypadku wszystkich rodzajów pokrzywki najistotniejszym mediatorem reakcji alergicznej pozostaje histamina [129], [214]. Pokrzywki jako heterogenna grupa schorzeń stanowią istotny problem kliniczny ponieważ, jak wynika z badań epidemiologicznych dotyczą one aktualnie od 15 do 20% populacji całego świata [217]. Celem objawowego leczenia pokrzywki jest zmniejszenie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i supresja oddziaływania tych mediatorów na narząd docelowy za pośrednictwem receptorów histaminowych H₁ [215], [216].

Podstawową rolę w terapii chorób alergicznych, takich jak: alergiczne zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekła pokrzywka odgrywają leki przeciwhistaminowe drugiej, które w odróżnieniu od leków pierwszej generacji nie wykazują powinowactwa do receptorów muskarynowych, serotoninoergicznych, α-adrenergicznych ani dopaminergicznych oraz nie przenikają bariery krew-mózg (lub przenikają w znikomym stopniu). Selektyność oraz brak wpływu na ośrodkowy układ nerwowy pozbawia je efektu sedatywnego oraz antycholinergicznego obserwowanego w przypadku

stosowania leków pierwszej generacji. Leki drugiej generacji stosowane są w terapii od ponad dwudziestu lat, a ich działania są dobrze udokumentowane. Najnowszą grupę leków przeciwhistaminowych stanowią preparaty określane w niektórych publikacjach naukowych jako leki trzeciej generacji tj.: desloratadyna, feksofenadyna oraz lewocetyryzyna będące metabolitami lub izomerami leków drugiej generacji, odpowiednio: loratadyny, terfenadyny (wycofana z obrotu z powodu kardiotoxycności) oraz cetyryzyny. Do leków przeciwhistaminowych trzeciej generacji zalicza się także bilastynę wprowadzoną do lecznictwa stosunkowo niedawno. Najważniejszym kryterium wyodrębnienia leków przeciwhistaminowych trzeciej generacji są wykazywane przez nie właściwości pozareceptorowe, niemniej jednak w piśmiennictwie naukowym najczęstszą klasyfikacją leków przeciwhistaminowych pozostaje nadal podział na leki pierwszej oraz drugiej generacji [123], [127], [213], [219].

Leki przeciwhistaminowe nowej generacji oprócz antagonizmu w stosunku do receptorów histaminowych H1 i tym samym wpływ na objawy chorób alergicznych wywołanych przez histaminę, wykazują ponadto, działanie pozareceptorowe: przeciwzapalne i immunomodulujące, niezwiązane z blokowaniem receptorów H1, wpływając tym samym na zmniejszenie nasilenia objawów narządowych oraz poprawę ogólnego samopoczucia i jakości życia chorych. Leki te, obok nowoczesnych preparatów glikokortykosteroidów donosowych, stanowią zasadnicze zaplecze terapeutyczne w leczeniu okresowego i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. **Według zaleceń ARIA inhibitory receptora H1 są pierwszą linią leczenia sezonowego alergicznego nieżytu nosa oraz wstępnego leczenia łagodnego/umiarkowanego przewlekłego nieżytu nosa bez dominującej blokady nosa** [210], [212]. Ponadto, **niesedatywne leki przeciwhistaminowe stanowią standard leczenia farmakologicznego w pokrzywce, gdzie szczególnie istotna jest ich udowodniona skuteczność w terapii przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, w której niemożliwe jest leczenie przyczynowe** [216], [217].

Desloratadyna jest selektywnym inhibitorem receptora histaminowego typu H1 drugiej generacji. Stanowi główny metabolit wątrobowy loratadyny i charakteryzuje się szybkim początkiem działania. Ze względu na mało lipofilną cząsteczkę, desloratadyna nie przechodzi przez barierę krew-mózg, nie oddziałuje na receptory H1 w ośrodkowym układzie nerwowym i dlatego nie wywołuje sedacji i nie wpływa na aktywność psychoruchową. Desloratadyna, poza selektywnym i odwracalnym zahamowaniem receptora H1 wykazuje również dodatkowe pozareceptorowe właściwości przeciwzapalne [129], [223].

W warunkach *in vivo* desloratadyna wykazuje 10-20 razy większe powinowactwo do receptora H1 od swojego macierzystego związku, czyli loratadyny oraz 52-194 razy większe powinowactwo do receptora H1 niż cetyryzyna, feksofenadyna lub ebastyna. Desloratadyna po podaniu doustnym

cechuje się dobrym wchłanianiem się z przewodu pokarmowego i dobrą dystrybucją do tkanek, silnym i wybiórczym działaniem wobec obwodowych receptorów H₁. Metabolizm desloratadyny nie zależy od wieku i płci pacjentów. Co więcej, przyjmowanie desloratadyny wraz z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie i bioaktywność leku, który nie stanowi substratu dla białka transferowego P [129]. Preparat nie wykazuje istotnych interakcji z lekami hamującymi działanie układu cytochromu P450 (np. antybiotykami makrolidowymi czy lekami przeciwgrzybiczymi z grupy pochodnych azolowych) [96], [223].

Desloratadyna (m.in. produkt leczniczy Hitaxa[®]) **jako jeden z leków przeciwhistaminowych drugiej generacji jest rekomendowany przez ekspertów klinicznych współtworzących projekt *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) do stosowania jako pierwsza linia terapii sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz jako wstępne leczenie łagodnego/umiarkowanego przewlekłego nieżyty nosa bez dominującej blokady nosa [210], [212]. Desloratadyna jest również zalecana w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez *Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum* oraz *World Allergy Organization (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO)* do stosowania w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z pokrzywką [216], [217].**

Standardowa, rekomendowana dawka desloratadyny wynosi 5 mg/dobę u osób dorosłych, 2,5 mg/dobę u dzieci w wieku od 6 do 1 roku życia oraz 1,25 mg/dobę u dzieci w wieku od 1 do 5 roku życia [96]. Program badań klinicznych dla desloratadyny obejmuje ponad 2 300 pacjentów w wieku pomiędzy 12 i 75 rokiem życia z chorobami alergicznymi, natomiast w badaniach post-marketingowych skuteczność kliniczną desloratadyny i jej bezpieczeństwo analizowano u dodatkowych 54 000 pacjentów [137]. **Skuteczność desloratadyny wykazano w łagodzeniu objawów u pacjentów z chorobami alergicznymi, zwłaszcza w przypadku alergicznego okresowego lub przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa (zmniejszenie wydzieliny, nasilenia świądu i poczucia blokady nosa oraz ograniczenie towarzyszących objawów ze strony oczu) oraz u chorych z przewlekłą pokrzywką (zmniejszenie świądu, ilości i wielkości bąbli, poprawa jakości snu i funkcjonowania w ciągu dnia). Stosowanie desloratadyny u chorych pozwala na uzyskanie poprawy jakości życia. Dobra tolerancja leczenia i niewielkie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pozwala na zastosowanie desloratadyny zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, nawet w wieku poniżej 2 roku życia [136], [137].**

Dostępne dane dotyczące efektów klinicznych stosowania desloratadyny (tabletki) u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką opierają się przede wszystkim

na wynikach randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z grupą placebo (w ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględnionych w ramach porównań pośrednich lub w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa) oraz randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę z lewocetyryzyną, które zostały szczegółowo opisane w bieżącej analizie, a także szeregu badań o niższej wiarygodności, w tym badań kohortowych oraz dużych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

Wyniki bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej desloratadyny oraz lewocetyryzyny w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy nie są jednoznaczne w przypadku oceny punktów końcowych z zakresu łagodzenia objawów związanych z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, tj. w części badań wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, a w części badań raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii lewocetyryzyną w odniesieniu do podobnych, choć nie analogicznie definiowanych punktów końcowych i ocenianych w różnych okresach obserwacji. Różnice te najprawdopodobniej wynikają jednak z różnych metod przeprowadzenia badań i innych ograniczeń związanych z samym projektem badań, które zostaną przedstawione poniżej. Podobne rozbieżności raportowano w badaniu klinicznym [11]-[12], w którym wykazano istotną statystycznie przewagę lewocetyryzyny nad desloratadyną w zakresie redukcji nasilenia i czasu utrzymywania się świądu u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. W związku z uzyskaniem istotnych różnic dla porównania głównych punktów końcowych niektórych referencyjnych badań klinicznych przeprowadzono przegląd medycznych baz danych mający na celu określenie korelacji pomiędzy głównymi punktami końcowymi, w przypadku których wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy desloratadyną oraz lewocetyryzyną, a przeżyciem lub jakością życia pacjentów. Nie zidentyfikowano jednak żadnych doniesień naukowych świadczących o wpływie tych punktów końcowych na przeżycie czy jakość życia pacjentów. Zidentyfikowano natomiast publikację [225], w której wykazano wpływ następujących punktów końcowych na jakość życia pacjenta: zatkany nos, świąd nosa, symptomy oczne, utrata węchu, obrzęk powieki. Powyższe objawy oceniano za pomocą innych wskaźników niż MSC lub TSS, jednak mogą one świadczyć o potencjalnym wpływie zmiany nasilenia objawów alergicznych (nosowych i ocznych lub nosowych) ocenianych za pomocą ww. wskaźników na jakość życia. W opinii autorów niniejszej analizy, brak jest jednak dostatecznych dowodów, które mogłyby stanowić podstawę do przyjęcia hipotezy o wpływie zmiany nasilenia objawów alergicznych (nosowych i ocznych lub nosowych) ocenianych za pomocą wskaźnika MSC lub TSS na jakość życia pacjentów. Należy też podkreślić, że na podstawie wyników badania [10] w odniesieniu do raportowanej poprawy w zakresie odczucia komfortu ocenianego w skali VAS, a także ogólnego zadowolenia z efektów leczenia w ocenie pacjentów i lekarzy prowadzących, jak i istotnej poprawy jakości życia ocenianej w skali DLQI u pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [11]-[12], pomiędzy analizowanymi grupami (desloratadyna vs lewocetyryzyna) wykazano brak istotnych statystycznie różnic.

W opracowaniu [115] przedstawiono wyniki meta-analizy przeprowadzonej w oparciu o randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny względem placebo lub lewocetyryzyny w populacji pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. **Wyniki meta-analizy potwierdziły skuteczność kliniczną desloratadyny w porównaniu z placebo** w zakresie istotnej statystycznie redukcji nasilenia łącznych objawów nosowych i ocznych, objawów nosowych lub poprawy drożności nosa, ocenianych w zarówno w warunkach naturalnej ekspozycji na alergeny, jak i w warunkach kontrolowanej ekspozycji na czynniki alergizujące tj. w czasie wykonywania jednoczesnych prób prowokacyjnych. Co istotne, **wyniki meta-analizy dotyczącej porównania desloratadyny z lewocetyryzną i przeprowadzonej w oparciu o wyniki badań uwzględnionych również w niniejszej analizie klinicznej tj. [1], [3], [4], [5], [7] wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi dwoma preparatami w zakresie redukcji nasilenia łącznych objawów nosowych i ocznych.** W odniesieniu do braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmian stężenia eozynofiliów oraz IL-4, wyniki meta-analizy w opracowaniu [115] pozostają zgodne z wynikami przedstawionymi w poszczególnych badaniach klinicznych i uwzględnionymi w niniejszym opracowaniu. Należy jednak podkreślić, że w meta-analizie [115] uwzględniono 3 badania (spośród 5 odnalezionych), które charakteryzowały się różną metodologią (krótkie badania z jednoczesnymi próbami prowokacyjnymi, jak i badania o dłuższym oraz różnym okresie obserwacji) oraz nieco odmienną populacją (pacjenci zarówno z okresowym, jak i przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa), co w ocenie autorów niniejszego opracowania stanowiło przeciwwskazanie do przeprowadzenia wiarygodnej agregacji wyników ze względu na zidentyfikowaną heterogeniczność.

W opracowaniu wtórnym [116] przedstawiono opisową analizę skuteczności klinicznej desloratadyny, lewocetyryzyny oraz feksofenadyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, ze szczególnym uwzględnieniem oceny zmian nasilenia niedrożności nosa. Analizę oparto na wynikach badań klinicznych pośrednio porównujących działanie poszczególnych preparatów względem placebo. **Autorzy opracowania podkreślają, że w oparciu o wyniki 25 randomizowanych badań klinicznych wszystkie trzy leki przeciwhistaminowe najnowszej generacji wykazują porównywalną skuteczność kliniczną mierzoną stopniem redukcji nasilenia niedrożności nosa występującej w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.** Analogiczną analizę opisową przeprowadzono w opracowaniu [127], w którym zestawiono wyniki badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej desloratadyny, lewocetyryzyny oraz feksofenadyny, a także loratadyny i cetyryzyny stosowanych u pacjentów z przewlekłą pokrzywką. W opracowaniu tym wskazano na istnienie silnych dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania ww. leków przeciwhistaminowych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką, a także **podkreślono brak wiarygodnych doniesień**

naukowych mogących wskazać na wyższość któregokolwiek z ocenianych preparatów nad pozostałymi lekami w zakresie wykazywanej skuteczności klinicznej [127].

Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną desloratadyny z wybranymi komparatorami: loratadyną lub cetyryzyną i przeprowadzone następnie porównania pośrednie, wpływają na pewne ograniczenia dotyczące wnioskowania odnośnie porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa analizowanych leków przeciwhistaminowych stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką. Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a loratadyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w zakresie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa. W przypadku populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, oszacowane wyniki w zakresie skuteczności klinicznej wskazały na istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść loratadyny dla części ocenianych punktów końcowych, natomiast dla części punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz całej analizy profilu bezpieczeństwa wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Analogiczna sytuacja przedstawia się w porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (różnica istotna statystycznie tylko w przypadku jednego ocenianego punktu końcowego). Z kolei, w zakresie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu pośrednim z loratadyną oraz cetyryzyną stosowanych u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami przeciwhistaminowymi.

Analizując wyniki oszacowane w ramach przeprowadzonych porównań pośrednich, jak i bezpośrednich należy uwzględniać wszystkie zidentyfikowane ograniczenia zarówno samego porównania, jak i ograniczenia określonych badań klinicznych. Należy także wspomnieć o wynikach meta-analizy i porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny względem loratadyny, cetyryzyny, mizolastyny oraz terfenadyny, jakie przeprowadzono w opracowaniu wtórnym [128]. Ze względu na opublikowanie pełnego tekstu w języku chińskim niemożliwe jest określenie, jakie konkretne badania kliniczne zostały uwzględnione, niemniej jednak wyniki przedstawione w abstrakcie wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem desloratadyny a stosowaniem loratadyny lub cetyryzyny w zakresie poprawy objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Wykazano także, że desloratadyna charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa zbliżonym do cetyryzyny oraz lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do loratadyny (w abstrakcie nie podano, na podstawie jakich punktów końcowych przeprowadzono porównania).

Ponadto, jak podkreślono w Stanowisku Rady Konsultacyjnej przy AOTM nr 37/11/2009 z dnia 25 maja 2009 roku, w którym rekomendowane jest finansowanie desloratadyny (w postaci tabletek) w leczeniu alergicznego nieżytku nosa i pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych **określenie wartości różnic pomiędzy analizowaną technologią wnioskowaną oraz wybranymi komparatorami w praktyce kliniczne jest trudne do oszacowania** [224]. Czego dowodem mogą być również wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy klinicznej.

Wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej i wykorzystane do porównań pośrednich efektywności klinicznej desloratadyny względem loratadyny oraz cetyryzyny w obu wskazaniach klinicznych były przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem wraz z podaniem informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji, dzięki czemu w zdecydowanej większości uzyskały 3 lub 4 punkty w skali *Jadad*, za wyjątkiem badania [53], w którym brak informacji o zamaskowaniu próby w publikacji referencyjnej. Najwyższą ocenę tj. 5 punktów w skali *Jadad* otrzymały wielośrodkowe badania [30], [31] oraz [37] dotyczące oceny efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa względem placebo, feksofenadyny oraz bilastyny, których wyniki zostały wykorzystane do porównania pośredniego z loratadyną lub cetyryzyną w analizowanym wskazaniu.

W przypadku badań klinicznych (opublikowanych w formie pełnego tekstu), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), jak i przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, a także objawów związanych z pokrzywką, wszystkie zostały przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, za wyjątkiem badania [6], w którym nie podano informacji o zamaskowaniu próby (choć nie można wykluczyć, że w badaniu tym zastosowano zamaskowanie). Większość uwzględnionych badań charakteryzowała się średnim poziomem dowodów naukowych i uzyskała 3 lub 4 punkty w skali *Jadad*. Badania kliniczne [1], [2], [4] uwzględniające pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, badania kliniczne [6], [7] dotyczące pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, a także badanie [10] dotyczące leczenia przewlekłej pokrzywki idiopatycznej były badaniami jednośrodkowymi, uwzględniającymi dodatkowo relatywnie niewielką liczbę pacjentów. Wielośrodkowe badania kliniczne [3] oraz [5] były badaniami pilotażowymi o małej liczebności populacji, a więc charakteryzują się obniżoną wiarygodnością. Jedynymi badaniami, które oceniono na 5, a więc maksymalną liczbę punktów w skali *Jadad* były badania [1], [11]-[12] ze względu na podany dodatkowo opis metody randomizacji oraz opis metody zamaskowania. Wiarygodność badania klinicznego [13] dotyczącego bezpośredniego porównania efektów klinicznych desloratadyny i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną jest nie

możliwa do oszacowania ze względu na brak identyfikacji pełnego tekstu badania (przedstawione wyniki oparto na danych z abstraktu, zatem publikacji o niższej wartości dowodów).

Wiarygodność zidentyfikowanego badania kohortowego [8], w którym analizowano ryzyko wystąpienia sedacji/ senności w czasie stosowania desloratadyny lub lewocetyryzyny została oceniona wysoko w skali NOS.

Reprezentatywność interwencji w badaniach klinicznych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy **oceniono jako bardzo dobrą**. W badaniach klinicznych dotyczących łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną zastosowana dawka desloratadyny wynosiła 5 mg/dobę, co stanowi dawkę zarejestrowaną i wskazaną do stosowania w ww. wskazaniach u pacjentów w wieku powyżej 12 roku życia [96]. Ponadto, w badaniu klinicznym [10] w czasie 4 tygodni leczenia stosowano desloratadynę, jak i lewocetyryzynę w zakresie dawek 5-20 mg/dobę. Należy podkreślić, że do niniejszego badania włączono pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną oporną na wcześniejszą terapię lekami przeciwhistaminowymi pierwszej, jak i drugiej generacji. Z kolei, 4-krotne zwiększenie dobowych dawek leków przeciwhistaminowych drugiej generacji w przypadku braku skuteczności przy zastosowaniu standardowych dawek jest postulowane w aktualnie obowiązujących wytycznych EAACI/GA²LEN/EDF/WAO dotyczących postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w pokrzywkach [216]. Dawkę desloratadyny wynoszącą 20 mg/dobę zastosowano także w badaniu [109] uwzględnionym w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i dotyczącym leczenia przewlekłej pokrzywki z zimna. W przypadku badań, w których oceniano efekty farmakodynamiczne pojedynczych dawek desloratadyny lub lewocetyryzyny również zastosowano zarejestrowane, standardowe dawki wynoszące 5 mg w przypadku obu preparatów (badania [1], [2], [4], [7]). W odniesieniu do pozostałych badań typu *head-to-head* (badania [3], [5], [6], [11]-[12], [13]) zastosowane dawki desloratadyny i lewocetyryzyny były zgodne z dawką zalecaną do stosowania w analizowanym wskazaniu (5 mg/dobę) [96], [195], z kolei w badaniu [8] brak szczegółowych informacji o wysokości dawek; również dawki loratadyny oraz cetyryzyny zastosowane w badaniach klinicznych wykorzystanych do porównań pośrednich (badania [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60]), w obu przypadkach - 10 mg/dobę [193], [194], a także dawki bilastyny stanowiącej wspólny komparator (badanie [56]) do porównania desloratadyny z cetyryzyną (20 mg/dobę) [222]. Z kolei, feksofenadyna wykorzystana jako wspólny komparator w porównaniu pomiędzy desloratadyną a cetyryzyną jest wskazana do stosowania w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w dawce 120 mg/dobę, natomiast dawka 180 mg/dobę, jaką zastosowano w uwzględnionych badaniach klinicznych ([57], [58]) jest zalecana do łagodzenia objawów pokrzywki [221].

Reprezentatywność populacji poddanej ocenie w referencyjnych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy klinicznej w stosunku do populacji docelowej, która może odnieść największe korzyści ze stawania desloratadyny należy określić jako bardzo dobrą. We wszystkich badaniach klinicznych wykorzystanych do bezpośredniego lub pośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny względem loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, z objawami występującymi od co najmniej 2 lat (lub 2 sezonów) i dodatkowo potwierdzonym za pomocą punktowych testów skórnych lub testów immunochemicznych. Dodatkowo w niniejszym opracowaniu przeprowadzono odrębną analizę efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz osobno w przypadku populacji pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Należy podkreślić, że w analizie klinicznej posługiwano się klasyfikacją alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa zgodną z wytycznymi ARIA obowiązującymi od 2001 roku (okresowy lub przewlekły ANN) [210], niemniej jednak w zdecydowanej większości zidentyfikowanych badań klinicznych funkcjonowały określenia: sezonowe oraz całoroczne, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Wyjątkiem są pilotażowe badania kliniczne [3] oraz [5], do których włączono pacjentów z okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa rozpoznany zgodnie ze ścisłą klasyfikacją i wytycznymi ARIA [210]. Jednocześnie stanowiło to jedyne kryterium włączenia pacjentów do tych badań.

Po upływie 8 miesięcy od zarejestrowania desloratadyny do stosowania w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa w 2001 roku na terenie Unii Europejskiej, rozszerzono wskazanie do stosowania leku na objawowe leczenie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Następnie Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przy EMA z rekomendacją EAACI pozytywnie zaopiniował rozszerzenie tego wskazania na leczenie pokrzywki – ogółem [143]. Niemniej jednak w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania, dotyczących porównania bezpośredniego, jak i w badaniach wykorzystanych w porównaniach pośrednich uwzględniono populacje pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, za wyjątkiem badania [45], do którego włączono pacjentów z przewlekłą pokrzywką bez uwzględniania etiologii. Ponadto, w dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono 1 badanie kliniczne dotyczące zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką z zimna (badanie [109]). Ocena efektów klinicznych desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną oraz pośrednim porównaniu z loratadyną lub cetyryzyną w populacji pacjentów z określonym rodzajem pokrzywki czyli przewlekłą pokrzywką idiopatyczną nie powinna jednak stanowić ograniczenia ze względu na fakt, że u wysokiego odsetka pacjentów nie można zidentyfikować czynnika sprawczego przewlekłej pokrzywki [129], [214]. Ponadto, jak podkreślono w ChPL Hitaxa[®] (desloratadyna) **badania dotyczące pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną potraktować należy jako kliniczny model zaburzeń o**

charakterze pokrzywki, ze względu na podobną patofizjologię leżącą u podłoża tych stanów, niezależnie od ich etiologii, a także ze względu na możliwość łatwiejszej kwalifikacji prospektywnej przewlekłe chorych pacjentów. Ze względu na to, że uwalnianie histaminy jest czynnikiem, który powoduje wystąpienie wszystkich chorób pokrzywkowych, **można oczekiwać, że desloratadyna będzie skuteczna w łagodzeniu objawów innych rodzajów pokrzywek, nie tylko przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, zgodnie z klinicznymi zaleceniami** [96].

W badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, i których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) m.in.: zmianę jakości życia pacjentów, wpływ objawów oraz leczenia na codzienną aktywność i jakość snu, ogólną skuteczność leczenia (definiowaną najczęściej jako ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia objawów), ale także zmiany nasilenia określonych objawów nosowych/oczných lub skórnych mierzone w specyficznych skalach oraz zmiany stężenia markerów alergicznych reakcji zapalnych w wydzielinie błony śluzowej nosa. W analizie oceniano również złożony punkt końcowy (łączna ocena nasilenia CIU); w przypadku takiego punktu końcowego łączna liczba chorych, u których on wystąpił będzie większa niż oddzielne liczby chorych z poszczególnych składowych tego punktu końcowego; analiza złożonego punktu końcowego zwiększa zatem prawdopodobieństwo wykrycia istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, umożliwiając jednocześnie uwzględnienie w badaniu mniejszej liczby pacjentów i zastosowania krótszego okresu obserwacji [199].

Należy również podkreślić, że w większości badań klinicznych dotyczących alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [1], [2], [4], [7] zastosowano pojedyncze dawki desloratadyny lub lewocetyryzyny, których podanie skorelowano z próbami prowokacyjnymi, a wykazywane efekty farmakodynamiczne raportowano w okresie obserwacji wynoszącym 24 godziny lub 2 dni od podania leków. W badaniach klinicznych [2], [4] obserwowano, że lewocetyryzyna wykazywała szybszy efekt przeciwhistaminowy niż desloratadyna, co prawdopodobnie może wynikać ze zidentyfikowanych różnic między lekami w zakresie właściwości farmakokinetycznych; lewocetyryzyna szybciej osiąga stałe stężenie w surowicy krwi i jest wolniej metabolizowana niż desloratadyna [117]. Należy podkreślić, że wyniki badań dotyczących hamującego wpływu leków przeciwhistaminowych na objawy indukowane w wyniku prób prowokacyjnych nie mają wartości predykcyjnej, ani nie determinują istotnie większej skuteczności klinicznej jednego leku przeciwhistaminowego względem drugiego w odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Rozbieżności pomiędzy efektem farmakodynamicznym obserwowanym w krótkim okresie po podaniu pojedynczych dawek leków i zastosowaniu próby prowokacyjnej, a skutecznością kliniczną leków przeciwhistaminowych mogą być powodowane przez różne czynniki, w tym: różnice w mechanizmie reakcji alergicznych powodowanych przez histaminę lub specyficzny

alergen, zastosowanie w testach prowokacyjnych histaminy w stężeniu większym niż fizjologiczne, brak możliwości oceny efektów wykazywanych przez inne mediatory takie jak eikozanodiy lub prozapalne cytokiny w modelu alergicznych zmian skórnych indukowanych histaminą. Zastosowanie modelu indukowanych objawów nosowych lub zmian skórnych jest szeroko stosowane w ocenie efektów farmakodynamicznych leków przeciwhistaminowych jednak imitują one tylko wczesną fazę reakcji alergicznej i nie odzwierciedlają ogólnoustrojowego procesu zapalnego leżącego u podstaw chorób alergicznych i w związku z tym nie stanowią odpowiedniego wskaźnika wykazywanej skuteczności klinicznej [130], [138].

W związku z powyższym, wyniki badań klinicznych, w których oceniano efekty farmakodynamiczne pojedynczych dawek desloratadyny oraz lewocetyryzyny (badania [1], [2], [4], [7]) w czasie kilku godzin od podania leków, szczególnie w przypadku jednoczesnego przeprowadzenia próby prowokacyjnej cechują się mniejszym stopniem wiarygodności niż badania przeprowadzone w populacji pacjentów narażonych na działanie alergenów w naturalnym środowisku przez dłuższy okres czasu i jednocześnie poddanych dłuższemu leczeniu za pomocą systematycznie stosowanych dawek leków przeciwhistaminowych; schemat taki pozwoliłby wyeliminować różnice w zakresie farmakokinetyki oraz metabolizmu desloratadyny oraz lewocetyryzyny, które potencjalnie wpływają na efekty farmakodynamiczne obserwowane w krótkim okresie po podaniu pojedynczych dawek leków.

W odniesieniu do okresu obserwacji, jaki zastosowano w pozostałych badaniach klinicznych dotyczących bezpośredniego lub pośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny względem wybranych komparatorów wynosił on: 2 tygodnie w przypadku okresowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz 4 tygodnie (lub 3-4 tygodnie w porównaniu pośrednim) w przypadku przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a także 4 lub 6 tygodni w odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z przewlekłą pokrzywką. Odpowiednie wytyczne w zakresie optymalnego czasu trwania badań klinicznych dotyczących objawowego leczenia okresowego (sezonowego) oraz przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa zostały opracowane zarówno przez *Food and Drug Administration*, jak i *European Medicines Agency* [125]. Wytyczne FDA wskazują na konieczność zastosowania co najmniej 2 oraz 4 tygodni aktywnego leczenia, odpowiednio w przypadku okresowego (sezonowego) oraz przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Europejska agencja EMA sugeruje natomiast, aby badania dotyczące okresowego (sezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa trwały od 2 do 4 tygodni, a w przypadku przewlekłego (całorocznego), alergicznego nieżytu nosa – od 6 do 12 tygodni. Należy podkreślić, że wyniki zestawienia przeprowadzonego w opracowaniu [125] wskazują, że zalecenia FDA w zakresie optymalnej długości trwania badań klinicznych są wystarczające, aby wiarygodnie oszacować skuteczność kliniczną farmakoterapii stosowanych w okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa, a zastosowanie dłuższych okresów

leczenia/obserwacji w małym stopniu wpływa na uzyskanie dodatkowych, istotnych wyników dotyczących efektywności terapii.

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

Wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej skłaniają do uznania desloratadyny (tabletki) za preparat o wysokiej skuteczności klinicznej w stopniu porównywalnym do innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji tj. loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym (okresowym lub przewlekłym) zapaleniem błony śluzowej nosa (uwzględniając wszystkie ograniczenia przeprowadzonych porównań pośrednich, jak i badań dotyczących porównania bezpośredniego). Jednocześnie **wykazano, że desloratadyna charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa,** a ryzyko wystąpienia jakichkolwiek lub określonych działań niepożądanych w trakcie leczenia desloratadyną jest podobne jak w przypadku stosowania loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny w analizowanych wskazaniach klinicznych.

14. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy

Porównanie bezpośrednie

1. Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z loratadyną oraz cetyryzyną, stosowanymi w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

Desloratadyna vs cetyryzyna (porównanie bezpośrednie)

2. Zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym [9], w którym bezpośrednio porównywano przeciwhistaminowe działanie desloratadyny i cetyryzyny na indukowane, alergiczne zmiany skórne (m.in. bąble pokrzywkowe). Niemniej jednak badanie to dostępne jest tylko w postaci abstraktu, a ponadto uwzględniało pacjentów z atopią, poddanych jednoczesnej próbie prowokacyjnej, a więc raportowane wyniki, które opisano w sposób mało szczegółowy charakteryzują się relatywnie niską wiarygodnością; ponadto, populacja uwzględniona w tym badaniu nie odpowiada bezpośrednio populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego opracowania. Dodatkowo na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) zidentyfikowano randomizowane badania, których celem była ocena preferencji pacjentów w zakresie stosowania desloratadyny lub cetyryzyny, niemniej jednak wyniki ww. badań pozostają aktualnie niedostępne.

Desloratadyna vs lewocetyryzyna (porównanie bezpośrednie)

3. Oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną dokonano w oparciu o wyniki 7 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz 3 randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ww. preparatów w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Ponadto, zidentyfikowano jedno kohortowe badanie retrospektywne, w którym oceniano profil bezpieczeństwa desloratadyny względem lewocetyryzyny w populacji z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [8].

4. Spośród 7 zidentyfikowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną desloratadyny i lewocetyryzyny, 4 zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [1], [2], [3], [4], a 3 badania uwzględniały pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [5], [6], [7]. Stąd też podjęto próbę przeprowadzenia meta-analizy wyników ww. badań

klinicznych w zależności o rodzaju alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Ze względu na brak identycznie definiowanych punktów końcowych lub odmienny sposób ich przedstawienia w referencyjnych badaniach klinicznych, uniemożliwiający wyekstrahowanie potrzebnych danych, a także z uwagi na różny okres leczenia i obserwacji, przeprowadzenie meta-analizy wyników powyższych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny względem lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych zarówno z okresowym (sezonowym), jak i przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było przeciwwskazane.

5. Przeprowadzenie meta-analizy wyników badań [10], [11]-[12], [13] w zakresie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną było również przeciwwskazane ze względu na brak przedstawienia lub możliwości wyekstrahowania wyników dla identycznie definiowanych punktów końcowych w badaniach [10], [11]-[12] i raportowanych dla takiego samego okresu obserwacji wynoszącego 4 tygodnie (lub zbliżonego). Ponadto, w badaniu [10] początkowa dawka zarówno desloratadyny, jak i lewocetyryzyny wynosiła 5 mg/dobę, którą następnie zwiększano do 10 mg/dobę oraz 20 mg/dobę w odstępach co tygodniowych; dodatkowo w 3. tygodniu możliwa była zmiana leczenia na alternatywne w dawce 20 mg/dobę, natomiast w badaniu [11]-[12] oba leki przeciwhistaminowe stosowano w stałej dawce wynoszącej 5 mg/dobę przez okres 4 tygodni leczenia. Badanie [13] zostało przedstawione jedynie w postaci abstraktu i zostało na wstępie wykluczone z próby przeprowadzenia meta-analizy.

6. Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań klinicznych, brak możliwości wyekstrahowania odpowiednich wartości liczbowych odnośnie zmian analizowanych parametrów oraz brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy, wyniki poszczególnych badań dotyczących bezpośredniego porównania efektów klinicznych desloratadyny i lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub objawów związanych z pokrzywką zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu w sposób opisowy.

Porównanie pośrednie

7. Ze względu na brak możliwości wiarygodnego, bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z loratadyną lub cetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora/ wspólnych komparatorów.

Desloratadyna vs loratadyna (porównanie pośrednie)

8. Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej desloratadyny z loratadyną w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora było możliwe tylko w przypadku dwóch punktów końcowych: ogólnej skuteczności leczenia definiowanej jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów w ocenie lekarzy ([30] vs [48], [49], [51]) oraz ogólnej skuteczności leczenia definiowanej jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów w ocenie pacjentów dla okresu obserwacji wynoszącego 2 tygodnie ([19] vs [51]). Przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie innych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej w tym wskazaniu było niemożliwe ze względu na: istotne różnice w definiowaniu poszczególnych punktów końcowych, przedstawienie poszczególnych wyników w publikacjach referencyjnych w sposób uniemożliwiający wyekstrahowanie potrzebnych danych liczbowych. W odniesieniu do porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa desloratadyny i loratadyny za pomocą placebo jako wspólnego komparatora dla okresu obserwacji wynoszącego 2 tygodnie lub 1 tydzień było możliwe dla większej liczby wspólnych punktów końcowych.

9. Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny względem loratadyny w wykorzystaniu feksofenadyny jako wspólnego komparatora we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było przeciwwskazane, ze względu na różnice w dawkowaniu feksofenadyny (w badaniach [30], [46] zastosowano feksofenadynę w dawce 180 mg/dobę, a w badaniach [50], [51] – feksofenadynę w dawce 120 mg/dobę). Dodatkowo, okres leczenia w badaniu [50] wynosił 1 tydzień, podczas gdy w pozostałych badaniach wynosił 2 tygodnie.

10. W odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny z loratadyną z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora możliwe było dla trzech punktów końcowych: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia ([33], [37], [38] vs [47]), zmian nasilenia niedrożności nosa, a także zmian nasilenia świądu nosa w 4-stopniowej skali ([33] vs [47]). Należy jednocześnie zaznaczyć, że jednym z kryteriów włączenia do badania [33] było wyjściowe nasilenie pięciu objawów przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oszacowane na ≥ 8 punktów w ramach wskaźnika TSS, natomiast do badania [47] włączono pacjentów z analogicznymi objawami o łącznym nasileniu odpowiadającym ≥ 4 punktom wskaźnika TSS. Oznacza to, że w badaniu [33] analizowano populację pacjentów o bardziej nasilonych objawach przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa niż w badaniu [47]. W zakresie przeprowadzonego porównania pewnym ograniczeniem był także różny okres leczenia/ obserwacji jaki zastosowano w uwzględnionych badaniach. W badaniach dotyczących desloratadyny okres

leczenia/obserwacji wynosił 4 tygodnie, a w badaniu [47] dotyczącym loratadyny był krótszy i wynosił 3 tygodnie, co może obniżyć wiarygodność wyników tego porównania pośredniego. Ze względu na różnice dotyczące zdefiniowania określonych punktów końcowych lub brak możliwości wyekstrahowania pierwotnych danych z badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, przeprowadzenie takiego porównania dla innych punktów końcowych będących miarą skuteczności klinicznej desloratadyny względem loratadyny było niemożliwe.

11. W odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną porównanie pośrednie skuteczności klinicznej desloratadyny i loratadyny z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora możliwe było do przeprowadzenia tylko dla jednego punktu końcowego: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/ niepowodzenia leczenia ([39], [40], [42] vs [52]). Należy podkreślić, że jednym z ograniczeń przeprowadzonego porównania jest różny okres leczenia/ obserwacji w uwzględnionych badaniach; w badaniach dotyczących desloratadyny wynosił on 6 tygodni, natomiast w badaniu oceniającym loratadynę względem placebo – 4 tygodnie.

12. Porównanie pośrednie efektywności klinicznej desloratadyny i loratadyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną z wykorzystaniem wspólnego komparatora – lewocetyryzyny było możliwe tylko w przypadku oceny ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych ([11]-[12] vs [53]) w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 4 tygodnie. Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny względem loratadyny w oparciu o wyniki ww. badań klinicznych było przeciwwskazane, ze względu na brak identycznie zdefiniowanych i ocenianych punktów końcowych. Należy jednocześnie zaznaczyć, że badanie [53], które zostało wykorzystane w porównaniu pośrednim z wykorzystaniem lewocetyryzyny jako wspólnego komparatora cechowało się relatywnie niską wiarygodnością. Z kolei, uwzględnienie badania [10] w porównaniu pośrednim efektywności klinicznej desloratadyny względem loratadyny (za pomocą lewocetyryzyny jako wspólnego komparatora) było przeciwwskazane, ponieważ w badaniu tym desloratadyna oraz lewocetyryzyna stosowane były w dawkach wzrastających przez 4 tygodnie leczenia, a dawki wynoszące 5 mg/dobę podawano tylko w pierwszym tygodniu leczenia.

Desloratadyna vs cetyryzyna (porównanie pośrednie)

13. Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora było możliwe w przypadku trzech punktów końcowych tj. rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia ([17], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56]), ogólnej skuteczności leczenia definiowanej jako ustąpienie wszystkich lub większości objawów w ocenie lekarzy ([30] vs [55]) oraz oceny skuteczności leczenia raportowanej

przez samych pacjentów ([19] vs [55]) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. Należy zaznaczyć, że w badaniu [30] stopień redukcji/ustąpienia objawów oceniali lekarze prowadzący na podstawie własnych obserwacji, jak i subiektywnych relacji pacjentów, natomiast w badaniu [55] – ustąpienie objawów oceniali lekarze przed zapoznaniem się z ocenami pacjentów zapisywanymi w dziennikach, co mogło wpłynąć na obserwowane różnice w obu grupach pacjentów stosujących placebo.

14. W przypadku łagodzenia objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzono także porównanie pośrednie efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną z wykorzystaniem bilastyny jako wspólnego komparatora. W zakresie skuteczności klinicznej wykonanie porównania pośredniego możliwe było dla trzech punktów końcowych tj. rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia ([31] vs [56]), zmian nasienia łącznych objawów nosowych i ocznych ([31] vs [56]), a także ogólnej oceny efektywności leczenia ocenianej za pomocą wskaźnika CGI ([31] vs [56]) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

15. W ramach porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną za pomocą wspólnego komparatora (placebo lub bilastyna) przeprowadzono także analizę bezpieczeństwa w zakresie ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych, niemniej jednak porównanie skuteczności klinicznej sprowadzało się tylko do 5 wyżej opisanych punktów końcowych (ze względu na różnice dotyczące zdefiniowania analizowanych punktów końcowych, jak i brak możliwości wyekstrahowania potrzebnych danych z referencyjnych publikacji).

16. Przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny i cetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było niemożliwe ponieważ nie zidentyfikowano żadnych kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny w analizowanym wskazaniu. W związku z tym, wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej desloratadyny w bezpośrednim, jak i pośrednim porównaniu z cetyryzyną we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest aktualnie niemożliwe.

17. Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny i cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną możliwe było tylko dla dwóch punktów końcowych: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ niepowodzenia leczenia ([39], [40], [42] vs [59]) oraz poprawy stanu zdrowia definiowanej jako ustąpienie ogólnych objawów pokrzywki w ocenie lekarzy ([39], [42] vs [59]). W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa

możliwe było porównanie większej liczby wspólnych punktów końcowych. Jedynym zidentyfikowanym komparatorem wspólnym było placebo. Należy także podkreślić różny okres leczenia obserwacji zastosowany w badaniach uwzględnionych w ww. porównaniu pośrednim, który wynosił odpowiednio: 6 tygodni (desloratadyna vs placebo) oraz 4 tygodnie (cetyryzyna vs placebo).

18. Na uwagę zasługuje również fakt, iż w większości uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badań klinicznych i dotyczących wpływu leków przeciwhistaminowych na łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką analizowano surogaty w postaci zmian nasilenia objawów nosowych, ocznych lub skórnych ocenianych w określanych skalach. W części badań klinicznych, w których okres leczenia/ obserwacji wynosił 2-6 tygodni analizowano także istotne kliniczne punkty końcowe, takie jak: zmiana jakości życia pacjentów lub globalna ocena skuteczności zastosowanego leczenia, na jakie składały się również zmiany nasilenia określonych objawów, niemniej jednak w przypadku krótkich badań, w których zastosowano pojedyncze dawki porównywanych preparatów i jednocześnie wykonywano próby prowokacyjne nie jest możliwe określenie związku analizowanych surogatów z istotnymi klinicznymi punktami końcowymi.

19. W analizie oceniano również złożony punkt końcowy (łączna ocena nasilenia CIU); należy mieć na uwadze, że w przypadku takiego punktu końcowego łączna liczba chorych, u których on wystąpił będzie większa niż oddzielne liczby chorych z poszczególnych składowych tego punktu końcowego; analiza złożonego punktu końcowego zwiększa zatem prawdopodobieństwo wykrycia istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, umożliwiając jednocześnie uwzględnienie w badaniu mniejszej liczby pacjentów i zastosowania krótszego okresu obserwacji [199].

20. Zmiany nasilenia określonych objawów nosowych, ocznych lub skórnych oceniane były w sposób subiektywny przez samych pacjentów ze względu na brak metod i narzędzi pozwalających na obiektywne oszacowanie wpływu porównywanych preparatów przeciwhistaminowych na występujące objawy (za wyjątkiem zmian niedrożności nosa, która może być oceniana za pomocą rynomanometrii).

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

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie

1. W randomizowanych badaniach klinicznych [1], [2], [4], [7] przeprowadzonych w populacji pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zastosowano pojedyncze dawki desloratadyny i lewocetyryzyny (5 mg w przypadkach obu preparatów), a okres obserwacji wynosił maksymalnie: 24 godziny [1], [4], 2 dni (dla oceny skuteczności klinicznej) lub 7 dni (dla oceny profilu bezpieczeństwa) [2] lub tylko 60 minut (po podaniu pojedynczych dawek desloratadyny lub lewocetyryzyny) [7].

2. Badania [1], [2], [4], [7], w których porównywano efekty kliniczne zastosowania pojedynczych dawek desloratadyny i lewocetyryzyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa przeprowadzone zostały wraz z jednoczesną próbą prowokacyjną. Wiarygodność wyników raportowanych po podaniu pojedynczych dawek leków przeciwhistaminowych i jednoczesnym wykonaniu próby prowokacyjnej są ograniczone ponieważ obserwowane efekty farmakodynamiczne w obrębie błony śluzowej nosa imitują tylko wczesną fazę reakcji alergicznej i nie stanowią odpowiedniego wskaźnika rzeczywistej skuteczności klinicznej [130], [138].

3. W badaniach [1], [2], [4], [7] oceniano efekty farmakodynamiczne zastosowania pojedynczych dawek desloratadyny lub lewocetyryzyny w odniesieniu do zmian nasilenia indukowanych objawów nosowych i/lub ocznych, a ponadto w badaniu [1] - nasilenie alergicznych zmian skórnych indukowanych działaniem histaminy podanej w punktowym teście skórnym przed przyjęciem pojedynczej dawki leku oraz 24 godziny po przyjęciu leku. Wyniki te nie odzwierciedlają w pełni skuteczności klinicznej, jaką wykazywałyby porównywane leki przeciwhistaminowe w czasie dłuższego stosowania u pacjentów z objawami alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wywołanymi naturalną ekspozycją na alergeny środowiskowe.

4. Okres leczenia i obserwacji zastosowany w randomizowanych badaniach klinicznych [3] oraz [5], które stanowiły próby pilotażowe uwzględniające zredukowaną liczebność pacjentów wynosił odpowiednio: 2 oraz 4 tygodnie. W badaniach tych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, a jedynie surogaty takie jak: zmiany nasilenia objawów nosowych i ocznych oceniane w odpowiednich skalach, zmiany drożności nosa mierzone za pomocą rynomanometrii, a także zmiany stężenia eozynofiliów oraz cytokin w wydzielinie błony śluzowej nosa. Badania te otrzymały 3 punkty w 5-stopniowej w skali *Jadad* ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz zamaskowania.

5. W publikacji [6] dotyczącej badania, w którym oceniano efekty kliniczne stosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 4 tygodnie u pacjentów z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa nie podano informacji odnośnie zamaskowania próby ani nie podano opisu metody randomizacji. Stąd też badanie to otrzymało 2 punkty w skali *Jadad*. Dodatkowo, w badaniu oceniano tylko zmiany nasilenia objawów nosowych/ocznych oraz zmiany stężenia eozynofiliów oraz markerów reakcji alergicznej (m.in. stężenie interleukin) w wydzielinie błony śluzowej nosa.

6. W badaniach [3], [4], [5], [6], [7] nie oceniano lub nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną w populacji pacjentów z okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

7. W badaniach klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną desloratadyny i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, część raportowanych wyników w referencyjnych publikacjach została przedstawiona w sposób opisowy z podaniem jedynie wartości parametru p dla obserwowanych różnic pomiędzy grupami lub względem wartości wyjściowych lub/i została przedstawiona w sposób uniemożliwiający wyekstrahowanie danych liczbowych niezbędnych do obliczenia parametrów względnych i bezwzględnych dotyczących analizowanych punktów końcowych (np. tylko obrazowo w postaci wykresów liniowych lub słupkowych).

8. Badania kliniczne [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7] zostały przeprowadzone z randomizacją oraz wszystkie, za wyjątkiem badania [6], zostały przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby. Badania [1], [4] oraz [7] zostały przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym (ang. *cross-over study*), natomiast badania [2], [3], [5], [6] – w grupach równoległych.

9. Badania [1], [2], [4], [6], [7] zostały przeprowadzone w pojedynczych ośrodkach klinicznych, a we wszystkich badaniach dotyczących zastosowania desloratadyny i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, za wyjątkiem badania [2], liczebność pacjentów w każdej z porównywanych grup nie przekraczała 40.

10. Badanie kliniczne [8] stanowiło retrospektywne badanie kohortowe, w którym oceniano tylko profil bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu z lewocetyryzyną w zakresie ryzyka występowania senności/sedacji w czasie pierwszego miesiąca leczenia, a raportowane wyniki oparte były na danych zebranych od ponad 24 000 pacjentów. Niemniej jednak wiarygodność wyników badania nierandomizowanego pozostaje ograniczona.

11. Badania kliniczne [10], [11]-[12] oraz [13], w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką zostały przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby, w grupach równoległych. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie w badaniach [10], [11]-[12] oraz 6 tygodni [13].

12. Badanie kliniczne [10] było badaniem jednoośrodkowym, w którym zastosowano różne dawki desloratadyny lub lewocetyryzyny, począwszy od dawki zarejestrowanej tj. 5 mg/dobę do dawki dobowej wynoszącej 20 mg. W badaniu oceniano także istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak zmiana jakości życia pacjentów i stopień dyskomfortu związanego z objawami pokrzywki w zależności od zastosowanej dawki obu preparatów. Niemniej jednak liczebność analizowanej populacji była niska i wynosiła 40 pacjentów w każdej z porównywanych grup.

13. W badaniu klinicznym [11]-[12] uwzględniono dużą liczbę pacjentów (448 w grupie badanej oraz 438 w grupie kontrolnej) i podobnie jak w badaniu [10] poza zmianami nasilenia objawów pokrzywki analizowano także istotne kliniczne punkty końcowe takie jak: zmiana jakości życia i ogólne zadowolenie z efektów zastosowanego leczenia.

14. Badanie [13] dostępne jest jedynie w postaci abstraktu, stąd też niemożliwa jest jego ocena w skali *Jadad*, jak i ocena wiarygodności i zweryfikowanie wyników dla analizowanych punktów końcowych, w przypadku których podano tylko wartości parametru p dla obserwowanych różnic pomiędzy grupami.

15. W niniejszym opracowaniu uwzględniono także 2 randomizowane badania [14], [15]-[16], w których oceniano wpływ zastosowania desloratadyny w porównaniu z lewocetyryzyną na zmiany nasilenia indukowanej skórnej reakcji alergicznej u pacjentów z atopią. Raportowane wyniki charakteryzują się niską wiarygodnością ponieważ dotyczą one wczesnych efektów farmakodynamicznych porównywanych preparatów przeciwhistaminowych w krótkim okresie obserwacji, który wynosił 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki leku w badaniu [14]. W badaniu [15]-[16] okres obserwacji wynosił 20 dni, niemniej jednak badanie to jest dostępne tylko w postaci abstraktu i wstępnych wyników przedstawionych na stronie rejestru badań klinicznych.

16. W odniesieniu do randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny z loratadyną lub cetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wszystkie badania, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny względem placebo stanowiły próby kliniczne przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, z których: badania [17]-[18], [21], [23], [24], [27], [28], [29], [30], [31], [33]-[35], [36], [37], [38] przeprowadzone zostały w grupach równoległych (w ramach badania [30] przeprowadzono także dodatkowe porównanie z feksofenadyną, a w badaniu [31] – z bilastyną). Wszystkie ww. badania były badaniami wieloośrodkowymi, za wyjątkiem badań [21], [27] (badania jednoośrodkowe). Badania jednoośrodkowe [19], [22], [25], [26], [32] przeprowadzone zostały w schemacie skrzyżowanym.

17. Zidentyfikowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej desloratadyny względem placebo w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównań pośrednich tj. badania [20], [21], [22], [25], [26], [27], [32] oraz [38] ostatecznie nie zostały uwzględnione w przeprowadzonych porównaniach pośrednich desloratadyny z loratadyną lub cetyryzyną ze względu na różnice w zakresie analizowanych punktów końcowych lub okresu leczenia i obserwacji.

18. W odniesieniu do badań klinicznych wykorzystanych w porównaniu pośrednim efektywności klinicznej desloratadyny oraz loratadyny lub cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, badania dotyczące zastosowania desloratadyny względem placebo [39], [40], [41]-[42] były badaniami wielośrodkowymi przeprowadzonymi z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem oraz w grupach równoległych. Zidentyfikowane badania [43], [44], [45] nie zostały ostatecznie uwzględnione w przeprowadzonych porównaniach pośrednich z loratadyną lub cetyryzyną ze względu na brak identycznie zdefiniowanych punktów końcowych lub brak możliwości wyekstrahowania niezbędnych danych liczbowych w przypadku badań [43], [45], ale także odmienny okres obserwacji i zastosowanie pojedynczej dawki desloratadyny w badaniu [44].

19. Badanie [46] dotyczące porównania desloratadyny z feksofenadyną, którego wyniki uwzględniono w porównaniu pośrednim profilu bezpieczeństwa desloratadyny i cetyryzyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było jednośrodkowym badaniem klinicznym przeprowadzonym w schemacie skrzyżowanym.

20. Randomizowane badania kliniczne wykorzystane do porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa tj. badania dotyczące oceny skuteczności klinicznej loratadyny w porównaniu do placebo [47], [48], [49], [50], [51], przeprowadzone zostały w grupach równoległych oraz były badaniami wielośrodkowymi. Podobnie jak badanie [52] dotyczące zastosowania loratadyny i placebo w celu łagodzenia objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.

21. W zakresie badań klinicznych wykorzystanych do porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wszystkie badania dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa cetyryzyny względem placebo [54], [55], [56], [57] (w tym także w porównaniu do bilastyny [56] lub feksofenadyny [57]), a także badanie [58] dotyczące porównania cetyryzyny z feksofenadyną przeprowadzone zostały z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem oraz w grupach równoległych, a ponadto były badaniami wielośrodkowymi. Randomizowane badania [59], [60] dotyczące oceny efektywności klinicznej cetyryzyny względem placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, i które zostały włączone do porównania pośredniego były wielośrodkowe i przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem w grupach równoległych. Jednośrodkowe badanie [53] uwzględnione w porównaniu pośrednim z wykorzystaniem lewocetyryzyny jako wspólnego komparatora cechowało się relatywnie niskim poziomem wiarygodności (2 punkty w skali *Jadad*) ponieważ w referencyjnej publikacji nie podano informacji o zamaskowaniu próby, ponadto uwzględniało małą ilość pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.

22. W niniejszym opracowaniu uwzględniono także 2 randomizowane badania kliniczne, w których porównywano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w różnych schematach [62], [63]-[64]. Jednośrodkowe badanie [62] cechowało się relatywnie niską wiarygodnością (2 punkty w skali *Jadad*) ponieważ zostało przeprowadzone bez zamaskowania, natomiast badanie [63]-[64] było wielośrodkowym badaniem z podwójnym zamaskowaniem, w którym oceniano istotne kliniczne punkty końcowe takie jak zmiany jakości życia pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

23. Przedstawiono również wyniki badań o niższej wiarygodności, w których: badanie [86] było retrospektywnym badaniem kohortowym, a badania [87], [88], [89], [90], [91], [92], [94], [95] stanowiły badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej uwzględniające dużą liczbę pacjentów. Ze względu na charakter i metody przeprowadzenia badań obserwacyjnych wiarygodność raportowanych wyników jest ograniczona, niemniej jednak długoterminowe badania obserwacyjne przeprowadzone w dużej populacji pacjentów pozwalają na identyfikację wszystkich potencjalnych działań niepożądanych, jakich mogą wiązać się z zastosowanym preparatem, a ujawniają się dopiero w czasie dłuższego okresu leczenia.

Autorzy przeglądu rozważyli każde ograniczenie występujące w referencyjnych publikacjach i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

15. Wnioski końcowe

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

2. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych niezidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności) umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich desloratadyny względem loratadyny lub cetyryzyny we wszystkich analizowanych wskazaniach, ale zidentyfikowano badania kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie desloratadyny z lewocetyryzyną.

3. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich pomiędzy desloratadyną oraz wybranymi komparatorami (loratadyna oraz cetyryzyna) w analizowanych wskazaniach klinicznych zdecydowano się na przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

4. Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie, jak i 1 tydzień ([17]-[18], [19], [23], [24], [27], [28], [30], [31] vs [48], [49], [51] dla okresu obserwacji 2 tygodnie oraz [29] vs [50] dla okresu obserwacji 1 tydzień). W przypadku porównania z cetyryzyną podawaną w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo lub bilastyna) wyniki porównania pośredniego również wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie w odniesieniu do zdecydowanej większości analizowanych punktów końcowych ([17], [19], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56]). Istotne statystycznie różnice wykazano jedynie w przypadku oceny skuteczności leczenia (przy porównaniu pośrednim przez placebo) w ocenie lekarzy prowadzących na korzyść cetyryzyny ([30] vs [55]). Analogicznie definiowana ogólna skuteczność leczenia oceniana przez pacjentów wskazała jednak na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami ([19] vs [55]). W zakresie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa desloratadyny i cetyryzyny przez wspólny komparator (bilastyna) wykazano różnice pomiędzy grupami na korzyść desloratadyny w odniesieniu do ryzyka

wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, senności oraz zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie ([31] vs [56]). W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa ocenianych w ramach porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo, feksofenadyna lub bilastyna) pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic ([17]-[18], [19], [23], [24], [27], [28], [30], [31], [46] vs [54], [55], [56], [57], [58]).

5. Wyniki bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej stosowania desloratadyny w dawce 5 mg/dobę oraz lewocetyryzyny w dawce 5mg/dobę w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa są niejednoznaczne tzn. część ocenianych punktów końcowych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (w przypadku większości istotnych klinicznie – pierwszorzędowych - punktów końcowych, jak i surogatów), a część wskazuje na przewagę lewocetyryzyny (w przypadku istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w badaniach, w których zastosowano próbę prowokacyjną, a więc w sytuacji, która nie do końca odzwierciedla skuteczność kliniczną w realnych warunkach narażenia na alergen⁵) [1], [2], [3], [4]. Niemniej jednak wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (wyjątek stanowi ryzyko wystąpienia bólu gardła i krtani, które występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie lewocetyryzyny w krótkim okresie obserwacji w badaniu, w którym zastosowano próbę prowokacyjną [2]; warto jednak zaznaczyć, że ból gardła i krtani wystąpił u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów leczonych desloratadyną - 2,9%).

6. Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w odniesieniu do zdecydowanej większości analizowanych punktów końcowych ([33], [36], [37], [38] vs [47]). Istotne statystycznie różnice na korzyść loratadyny wykazano jedynie w przypadku punktu końcowego: zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniane w skali 4-stopniowej oraz ryzyka wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia ([33], [37], [38] vs [47]). Z kolei w przypadku porównania z cetyryzyną na obecnym poziomie dowodów naukowych nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania efektów klinicznych zastosowania desloratadyny względem cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz porównania pośredniego; brak badań

⁵ należy jednak podkreślić, że nie zidentyfikowano żadnych doniesień naukowych świadczących o wpływie tych punktów końcowych na przeżycie czy jakość życia pacjentów.

klinicznych bezpośrednio porównujących oba preparaty oraz brak badań po stronie cetyryzyny, które mogą zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego).

7. W przypadku bezpośredniego porównania efektów klinicznych desloratadyny w dawce 5 mg/dobę względem lewocetyryzyny w dawce 5mg/dobę stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, **wyniki badań długoterminowych** (4 tygodnie), **jak i krótkiego badania przeprowadzonego wraz z jednoczesną próbą prowokacyjną wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną**, zarówno w przypadku oceny zmian nasilenia objawów przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jak i zmian stężenia markerów reakcji alergicznych w błonie śluzowej nosa ([5], [6], [7]). Z kolei, wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny na podstawie badania retrospektywnego wskazują, iż **desloratadyna jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczna niż lewocetyryzyna** w zakresie ryzyka wystąpienia: senności/ sedacji oraz senności/ sedacji i innych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy (złożone punkty końcowe).

8. Wyniki porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny w dawce 10 mg/dobę z wykorzystaniem dwóch różnych komparatorów wspólnych (placebo oraz lewocetyryzyna) oraz względem cetyryzyny w dawce 10 mg/dobę z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora **wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi dla wskazania: łagodzenie objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną** ([11]-[12], [39], [40], [42] vs [52], [53]; [39], [40], [42] vs [59], [60]).

9. Wyniki bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną również **nie są jednoznaczne** tj. część ocenianych punktów końcowych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (w przypadku większości istotnych klinicznie – pierwszorzędowych - punktów końcowych, jak i surogatów), a część wskazuje na przewagę lewocetyryzyny⁶ [10], [11]-[12], [13]. W badaniu [10] uwzględniającym pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji wyniki bezpośredniego porównania desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w zakresie dawek 5-20 mg/dobę wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (za wyjątkiem

⁶ należy jednak podkreślić, że nie zidentyfikowano żadnych doniesień naukowych świadczących o wpływie tych punktów końcowych na przeżycie czy jakość życia pacjentów.

ryzyka wystąpienia: sennaści oraz sedacji/ sennaści ocenianej w skali VAS – wyniki te były na korzyść desloratadyny). Należy jednocześnie podkreślić najbardziej istotną obserwację z ww. badania tj. wykazanie, że **nawet 4-krotne zwiększenie standardowych dawek desloratadyny** lub lewocetyryzyny (5 mg/dobę) **wiąże się z polepszeniem kontroli objawów przewlekłej pokrzywki bez jednoczesnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych**. Badanie [13] zostało opisane jedynie na podstawie abstraktu co powoduje, że wnioskowanie w oparciu o przedstawione wyniki jest ograniczone i stanowi niższą wartość dowodów.

10. Wyniki oszacowane w wyniku porównań pośrednich należy jednak interpretować z ostrożnością, ponieważ charakteryzują się one relatywnie niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie, a także wiążą się z pewnymi ograniczeniami poszczególnych badań włączonych do takich porównań.

11. Wyniki badania dostępnego w postaci abstraktu (niższa wartość dowodów) wskazały na **brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a cetyryzyną** w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia zmian pokrzywkowych tj. bąbli oraz rumienia indukowanych bezpośrednim zadziałaniem histaminy lub alergenów na skórę pacjentów z atopią [9]. W jednym z dwóch randomizowanych badań, w których zastosowano desloratadynę lub lewocetyryzynę u pacjentów z atopią poddanych jednocześnie próbom prowokacyjnym obserwowano, że oba preparaty wykazują istotnie silniejszy od placebo efekt supresyjny na działanie histaminy w obrębie skóry po upływie 12 oraz 24 godzin od podania pojedynczej, standardowej dawki leku (dla każdego z leków – 5 mg), co wskazuje także na ich potencjalne działanie przeciwzapalne [14]. W drugim badaniu **nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną w zakresie wykazywanego efektu przeciwhistaminowego w obrębie indukowanych zmian skórnych**, takich jak bąble pokrzywkowe lub rumień, a także w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych [15]-[16].

12. W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono także wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w różnych schematach lub o różnych porach doby [62], [63]-[64]. W jednym z badań wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie dobowej skuteczności klinicznej desloratadyny przyjmowanej w godzinach porannych lub stosowanej w godzinach wieczornych u pacjentów w okresowym, alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa, co wskazuje, że przeciwhistaminowy efekt działania desloratadyny utrzymuje się na stałym poziomie przez całą dobę i nie podlega wpływom czynników modulujących o dobowym rytmie aktywności. Wykazano także, że stosowanie desloratadyny w sposób ciągły tj. codziennie w stałej dawce wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w porównaniu ze sporadycznym przyjmowaniem leku tj. tylko po wystąpieniu objawów.

13. Wyniki badań o niższej wiarygodności, w tym także długoterminowe badania post-marketingowe potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką [86]-[95].

14. Wyniki badań klinicznych, a także inne opracowania wykorzystane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie desloratadyny w standardowej dawce wynoszącej 5 mg/dobę wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w stopniu porównywalnym do stosowania placebo. Udokumentowany w badaniach klinicznych dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny został potwierdzony w szeregu obserwacyjnych badaniach post-marketingowych, szczególnie w zakresie ryzyka występowania sedacji/senności, a także odnośnie braku wpływu na funkcje psychomotoryczne oraz prawidłową pracę serca [96]-[114].

15. Wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych, w którym przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny, a także innych leków przeciwhistaminowych stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy [115]-[146]. Właściwości farmakologiczne preparatu, w tym wykazywane dodatkowe efekty przeciwzapalne oraz długi okres przeciwhistaminowego działania desloratadyny umożliwiającą wygodny sposób stosowanie preparatu tj. raz na dobę zapewnia jednocześnie dobrą tolerancję terapii oraz optymalną kontrolę objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

16. Wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej skłaniają do **uznania desloratadyny (tabletki) za preparat o wysokiej skuteczności klinicznej w stopniu porównywalnym do innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji** tj. loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym (okresowym lub przewlekłym) zapaleniem błony śluzowej nosa (uwzględniając wszystkie ograniczenia przeprowadzonych porównań pośrednich, jak i porównań bezpośrednich). Jednocześnie wykazano, że **desloratadyna charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa**, a ryzyko wystąpienia jakichkolwiek lub określonych działań niepożądanych w trakcie leczenia desloratadyną jest podobne, jak w przypadku stosowania loratadyny, cetyryzyny lub lewocetyryzyny w analizowanych wskazaniach klinicznych.

16. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne; porównania bezpośrednie

Desloratadyna vs lewocetyryzyna [pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy] (RCT)

- [1] Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, et al. Comparison of the effects in the nose and skin of a single dose of desloratadine and levocetirizine over 24 hours. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004 Oct;135(2):143-7.
- [2] Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ratz JD. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract.* 2004 Feb;58(2):109-18.
- [3] Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2004 Jun;34(6):958-64.
- [4] Deruaz C, Leimgruber A, Berney M, et al. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:669–676.

Desloratadyna vs lewocetyryzyna [pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – przewlekły/całoroczny] (RCT)

- [5] Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: a pilot study. *Int Immunopharmacol.* 2005 Dec;5(13-14):1800-8.
- [6] Bocșan CI, Bujor A, Miron N, Negulescu V, Cristea V. Levocetirizine and Desloratadine have influence on pro-inflammatory cytokines' plasmatic level in patients with persistent allergic rhinitis. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology* 2011; 15(3): 205-210.
- [7] Lee DK, Gardiner M, Haggart K, et al. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004 Apr;34(4):650-3.

Desloratadyna vs lewocetyryzyna [populacja nieokreślona; z alergią] (non-RCT)

- [8] Layton D, Wilton L, Boshier A, et al. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf.* 2006;29(10):897-909.

Desloratadyna vs cetyryzyna [populacja nieokreślona; z alergią] (RCT)

- [9] Sukkul A, Ruxrungtham K. Comparison of efficacy of once daily Zyrtec (cetirizine), Cetrizin (cetirizine), desloratadine and placebo: suppressive effects on allergen and histamine induced wheal and flare responses in allergic rhinitis patients. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) 63rd Annual Meeting. San Diego, CA, USA, February 23-27, 2007. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 119 (1) Suppl 1, S66, Abstract No. 260.

Desloratadyna vs lewocetyryzyna [pacjenci z pokrzywką] (RCT)

- [10] Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Mar;125(3):676-82.

Desloratadyna vs lewocetyryzyna [pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną] (RCT)

- [11] Potter PC, Kapp A, Maurer M, et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy* 2009 Apr;64(4):596-604.
- [12] A Comparative Study on Clinical Efficacy and Safety of Levocetirizine 5 mg Oral Capsules Once Daily in the Morning vs. Desloratadine 5 mg Oral Capsules Once Daily in the Morning in Patients Suffering From Chronic Idiopathic Urticaria (CIU), protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00264303?term=Desloratadine&rank=48>,
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00264303?term=Desloratadine&rank=48>, styczeń 2013. wyniki:
- [13] Hong J-B, Lee H-C, Hu F-C, Chu C-Y. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group pilot study to compare the efficacy and sedative effects of desloratadine 5 mg with levocetirizine 5 mg in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 63:5:100-102.

Desloratadyna vs lewocetyryzyna [populacja nieokreślona; z alergią] (RCT)

- [14] Frossard N, Strolin-Benedetti M, Purohit A, Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 65:2: 172-179.

- [15] Devillier P, Dreyfus I, Sauvage N, et al. Duration of the inhibition of histamine and allergen induced wheal and flare responses after discontinuation of desloratadine and levocetirizine [Abstract]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 121 (2) Suppl 1, S202 [776].
- [16] A Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study to Assess the Duration of the Suppressive Effects of Desloratadine on the Cutaneous Allergen-induced Wheal and Flare (1) Response After Discontinuation, protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00359138?term=Desloratadine&rank=20>,
wyniki: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00359138?term=Desloratadine&rank=20>, styczeń 2013.

B. Badania kliniczne potencjalnie przydatne do porównania pośredniego

Desloratadyna vs placebo [pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy] (RCT)

- [17] Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. *Allergy* 2009 Oct;64(10):1516-23.
- [18] Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter/Multinational, Efficacy and Safety Study of Desloratadine 5 mg in the Treatment of Subjects With Allergic Rhinitis Who Meet the Criteria for Intermittent Allergic Rhinitis (IAR); protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00406783?term=Desloratadine&rank=34>,
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00406783?term=Desloratadine&rank=34>, styczeń 2013. wyniki:
- [19] Meltzer EO, Jalowayski AA, Vogt K, et al. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis: results of a single-center, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Feb;96(2):363-8.
- [20] Meltzer EO, Prenner BM, Nayak A. Efficacy and tolerability of once-daily 5 mg desloratadine, an H1-receptor antagonist, in patients with seasonal allergic rhinitis: assessment during the spring and fall allergy seasons. *Clin Drug Invest* 2001;21:25-32.
- [21] Cyr MM, Hayes LM, Crawford L, Baatjes AJ, Keith PK, Denburg JA. The effect of desloratadine on eosinophil/ basophil progenitors and other inflammatory markers in seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138(3):209-216.
- [22] Satish U, Streufert S, Dewan M, Vande Voort S. Improvements in simulated real-world relevant performance for patients with seasonal allergic rhinitis: Impact of desloratadine. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 59:4: 415-420.
- [23] Pradaliere A, Neukirch C, Dreyfus I, et al. Desloratadine improves quality of life and symptom severity in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2007 Nov;62(11):1331-4.
- [24] Salmun LM, Lorber R. 24-hour efficacy of once-daily desloratadine therapy in patients with seasonal allergic rhinitis [ISRCTN32042139]. *BMC Fam Pract.* 2002 Aug 5;3:14.
- [25] Horak F, Stübner P, Ziegelmayer R, Harris AG. Comparison of the effects of desloratadine 5-mg daily and placebo on nasal airflow and seasonal allergic rhinitis symptoms induced by grass pollen exposure. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 58:6: 481-485.
- [26] Horak F, Stübner UP, Ziegelmayer R, Harris AG. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen-exposure unit. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Jun;109(6):956-61.
- [27] Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy.* 2001 Nov;56(11):1077-80.
- [28] Demoly P, Dreyfus I, Dhivert-Donnadieu H, et al. Desloratadine for the treatment of cypress pollen-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Sep;103(3):260-6.
- [29] Raphael GD, Angello JT, Wu MM, et al. Efficacy of diphenhydramine vs desloratadine and placebo in patients with moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Apr;96(4):606-14.
- [30] Berger WE, Lumry WR, Meltzer EO, et al. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2006 May-Jun;27(3):214-23.
- [31] Bachert C, Kuna P, Sanquer F, et al. 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.
- [32] Dumitru AF, Shamji M, Wagenmann M, et al. Petasol butenoate complex (Ze 339) relieves allergic rhinitis-induced nasal obstruction more effectively than desloratadine. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127(6):1515-21.e6.

Desloratadyna vs placebo [pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – przewlekły/całoroczny] (RCT)

- [33] Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis - a GA²LEN study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153(4):395-402.
- [34] Zuberbier T, Canonica G, Bachert C, et al. In subjects with persistent allergic rhinitis (PER) treated with desloratadine, improvements in total 5-symptom scores (T5SS) and rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire-standardized (RQLQ-S) correlate with disease burden as

measured using a simple visual analog scale (VAS). Journal of Allergy and Clinical Immunology: American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting 2009; 123 (2) Suppl 1, p. S131.

- [35] Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter/Multinational, Efficacy and Safety Study of Desloratadine 5 mg in the Treatment of Subjects With Allergic Rhinitis Who Meet the Criteria for Persistent Allergic Rhinitis (PER); protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00405964?term=Desloratadine&rank=33>, wyniki: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00405964?term=Desloratadine&rank=33>, styczeń 2013.
- [36] Kim K, Sussman G, Hébert J, et al. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Mar;96(3):460-5.
- [37] Simons FE, Prenner BM, Finn A Jr, et al. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2003 Mar;111(3):617-22.
- [38] Holmberg K, Tonnel AB, Dreyfus I, et al. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. Allergy 2009 Nov;64(11):1663-70.

Desloratadyna vs placebo [pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną] (RCT)

- [39] Monroe E, Finn A, Patel P, et al. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2003 Apr;48(4):535-41.
- [40] Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, et al. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Dermatol. 2001 Jan;40(1):72-6.
- [41] Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, et al. Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Jan;22(1):87-93.
- [42] Ortonne JP, Grob JJ, Auquier P, et al. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Am J Clin Dermatol. 2007;8(1):37-42.
- [43] Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2004 Sep;114(3):619-25.
- [44] Meltzer EO, Gillman SA. Efficacy of fexofenadine versus desloratadine in suppressing histamine-induced wheal and flare. Allergy Asthma Proc. 2007 Jan-Feb;28(1):67-73.

Desloratadyna vs placebo [pacjenci z pokrzywką przewlekłą] (RCT)

- [45] Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, et al. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clinical and Experimental Allergy 2004; 34:9:1401-1407.

Desloratadyna vs feksofenadyna [pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy] (RCT)

- [46] Wilson AM, Haggart K, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of fexofenadine and desloratadine on subjective and objective measures of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis. Clinical and Experimental Allergy 2002; 32:10: 1504-1509.

Loratadyna vs placebo [pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – przewlekły/całoroczny] (RCT)

- [47] Frølund L, Etholm B, Irander K, et al. A multicentre study of loratadine, clemastine and placebo in patients with perennial allergic rhinitis. Allergy 1990 May;45(4):254-61.

Loratadyna vs placebo [pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy] (RCT)

- [48] Del Carpio J, Kabbash L, Turenne Y, et al. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily), terfenadine (60 mg twice daily), and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 1989 Nov;84(5 Pt 1):741-6.
- [49] Hong D. Double-blind comparison of loratadine (SCH29851), astemizole, and placebo in hay fever with special regard to onset of action. Ann Allergy. 1988 Dec;61(6):436-9.

Loratadyna vs placebo vs feksofenadyna [pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy] (RCT)

- [50] Kaiser HB, Gopalan G, Chung W. Loratadine provides early symptom control in seasonal allergic rhinitis. Allergy and Asthma Proceedings 2008; 29 (6): 654-658.
- [51] Van Cauwenberge P, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2000 Jun;30(6):891-9.

Loratadyna vs placebo [pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną] (RCT)

- [52] Dubertret L, Murrieta Aguttes M, Tonet J. Efficacy and safety of mizolastine 10 mg in a placebo-controlled comparison with loratadine in chronic idiopathic urticaria: Results of the MILOR study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1999; 12(1):16-24.

Loratadyna vs lewoceteryzyna [pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną] (RCT)

- [53] Anuradha P, Maiti R, Jyothirmai J, et al. Loratadine versus levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: A comparative study of efficacy and safety. *Indian Journal of Pharmacology* 2010; 42:1:12-16.

Cetyryzyna vs placebo [pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy] (RCT)

- [54] Lockett RF, Widlitz MD, Mitchell DQ, et al. Comparative study of cetirizine and terfenadine versus placebo in the symptomatic management of seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1996; 76 (5):448-454.
- [55] Noonan MJ, Raphael GD, Nayak A, et al. The health-related quality of life effects of once-daily cetirizine HCl in patients with seasonal allergic rhinitis: A randomized double blind, placebo-controlled trial. *Clinical and Experimental Allergy* 2003; 33(3):351-358.
- [56] Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. 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. *Clinical and Experimental Allergy* 2009; 39(9):1338-1347.
- [57] Howarth PH, Stern MA, Roi L, et al. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 104(5):927-933.
- [58] Hampel F, Ratner P, Mansfield L, et al. Fexofenadine HCl 180 mg exhibits equivalent efficacy to cetirizine 10 mg with less drowsiness in patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis (SAR). *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2003, 91:354-361.

Cetyryzyna vs placebo [pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – przewlekły/całoroczny]

Brak badań klinicznych (RCT, non-RCT).

Cetyryzyna vs placebo [pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną] (RCT)

- [59] Breneman D, Bronsky EA, Bruce S, et al. Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparative trial. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Aug;33(2 Pt 1):192-8.
- [60] Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Annals of Pharmacotherapy* 1996; 30 (10):1075-1079.
- [61] Abu Shareeah AM, Youssuf M, Deckers I, de Mahieu C. Double-Blind, Parallel, Randomized Pilot Study Comparing the Efficacy and Tolerance of Cetirizine 10 mg, Mequitazine 2 × 5 mg and Placebo in the Treatment of Patients Suffering from Chronic Urticaria: Comparison of Suppressive Effects on Histamine- Induced Weals and Flares. *Drug Dev. Res.* 1998; 43:185-192.

C. Badania porównujące różne sposoby podania desloratadyny

[Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy] (RCT)

- [62] Haye R, Høye K, Berg O, et al. Morning versus evening dosing of desloratadine in seasonal allergic rhinitis: A randomized controlled study. *Clin Mol Allergy.* 2005 Feb 2;3(1):3.

[Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną] (RCT)

- [63] Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, et al. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009 Apr;64(4):605-12.
- [64] A Pilot, Multicenter, Double-Blind Randomized Study for Comparison of Aeri^{us}® "Continuous Treatment" Versus Aeri^{us}® "PRN Regimen" on Chronic Idiopathic Urticaria Patient Quality of Life; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783354?term=desloratadine&rank=8>, styczeń 2013.

D. Badania nieopublikowane***Desloratadyna podawana w różnych dawkach lub bez grupy kontrolnej*****[Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy]**

- [65] A Multi-Center, Open-Label, Non-Comparative Study of the Relief of Nasal Symptoms and Tolerability in Subjects With Seasonal Allergic Rhinitis (SAR) Treated With Aeries; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00805584?term=desloratadine&rank=19>, styczeń 2013.

[Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną]

- [66] An Open-Label Study of the Effects of Desloratadine Treatment on the Quality of Life of Patients With Chronic Urticaria; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00795158?term=desloratadine&rank=9>, styczeń 2013.
- [67] An Exploratory Phase III, Randomised, Double-blind, Therapeutic Single Dose-related Effect, Parallel Group Study to Assess and Compare the Effects of 5 mg vs. 20 mg Desloratadine on Skin Lesions in Patients With Chronic Urticaria (CU); protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00598611?term=desloratadine&rank=35>, styczeń 2013.
- [68] An Open-Label Study of the Effects of Desloratadine (Aeries.) Treatment on the Quality of Life of Patients With Chronic Idiopathic Urticaria; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00795522?term=desloratadine&rank=38>, styczeń 2013.

Desloratadyna vs placebo**[Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy]**

- [69] Randomized, Double-blind Prospective Clinical Study to Examine the Mechanism of Action of IG-RD-001 (Ze-339) Compared to Desloratadine and Placebo in Patients With Seasonal Allergic Rhinitis Who Are Sensitized to Grasses; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00862225?term=Desloratadine&rank=56>, styczeń 2013.
- [70] A Multi-Centre, Double-Blind, Randomised Comparison Of The Effects Of Desloratadine (Aeries®) And Placebo In The Relief Of Nasal Symptom Scores In Subjects With Seasonal Allergic Rhinitis (Sar) To Cypress Pollen; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867191?term=desloratadine&rank=25>, styczeń 2013.
- [71] Efficacy and Safety of Desloratadine 10 mg Daily vs. Placebo in Subjects With Allergic Airway Disease During the Pollen Season; <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00779636?term=desloratadine&rank=27>, styczeń 2013.
- [72] A Placebo Controlled Study of the Efficacy and Safety of Desloratadine vs. Fexofenadine 180 mg. in the Treatment of Subjects With Symptomatic Seasonal Allergic Rhinitis (SAR); protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783211?term=Desloratadine&rank=31>, styczeń 2013.
- [73] A Placebo Controlled Study of the Efficacy and Safety of Desloratadine vs. Fexofenadine 180 mg. in the Treatment of Subjects With Symptomatic Seasonal Allergic Rhinitis (SAR); protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783146?term=Desloratadine&rank=32>, styczeń 2013.

[Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną]

- [74] Multiple-Dose Safety and Tolerance Study of Desloratadine in Atopic Pediatric Subjects and Pediatric Subjects With Chronic Idiopathic Urticaria, Ages ≥ 2 to < 12 Years, Who Are Poor Metabolizers of Desloratadine; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00757562?term=Desloratadine&rank=2>, styczeń 2013.

Desloratadyna vs placebo vs cetyryzyna [Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną]

- [75] A Comparative Double-Blind, Double-Dummy Study of Desloratadine (DL) 5 MG Once Daily, Cetirizine 10 MG Once Daily, and Placebo Once Daily in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU); protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00751218?term=desloratadine&rank=40>, styczeń 2013.
- [76] A Comparative Double-Blind, Double-Dummy Study of Desloratadine (DL) 5 mg Once Daily, Cetirizine 10 mg Once Daily, and Placebo Once Daily in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU); protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00751166?term=desloratadine&rank=41>, styczeń 2013.

Desloratadyna vs cetyryzyna [Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy]

- [77] Preference Evaluation of Clarinex Tablets vs. Zyrtec Tablets in Subjects With Symptomatic Allergic Rhinitis; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00794846?term=desloratadine&rank=22>, styczeń 2013.
- [78] Preference Evaluation of Clarinex Tablets vs. Zyrtec Tablets in Subjects With Symptomatic Allergic Rhinitis; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00794495?term=desloratadine&rank=23>, styczeń 2013.

- [79] Preference Evaluation of Clarinex Tablets vs. Zyrtec Tablets in Subjects With Symptomatic Allergic Rhinitis; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00794599?term=desloratadine&rank=24>, styczeń 2013.

Desloratadyna vs placebo vs lewocetyryzyna [pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – nie określono dokładnie jakim]

- [80] A Multicentre, Double-blind, Parallel, Randomized, Placebo-controlled Study : Evaluation of the Efficacy and Safety of Levocetirizine 5 mg and Desloratadine 5 mg Administered Orally as Capsules Once Daily, in the Morning, Over 2 Weeks in Patients Suffering From Allergic Rhinitis (AR); protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00160589?term=desloratadine&rank=54>, styczeń 2013.

Desloratadyna vs lewocetyryzyna

Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy]

- [81] A Monocenter, Double-blind, Randomized Trial, With Two Parallel Groups Comparing the Clinical Efficacy of Levocetirizine 5 mg Capsules and Desloratadine 5 mg Capsules Taken Once a Day Over 3 Weeks of Treatment in Adult Subjects Suffering From Seasonal Allergic Rhinitis (SAR) Due to Grass Pollen; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00160537?term=Desloratadine&rank=59>, styczeń 2013.

[Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – nie określono dokładnie jakim]

- [82] The Effects of Desloratadine and Levocetirizine on Nasal Obstruction in Subjects With Induced Allergic Rhinitis in the VCC Assessed Clinically and With Nasal Rhinomanometry and Nasal Flowmetry; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789152?term=desloratadine&rank=10>, styczeń 2013.

Desloratadyna vs placebo vs bilastyna [Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy]

- [83] Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Phase III Study Comparing the Efficacy and Safety of Bilastine 20 mg Once Daily and Desloratadine 5 mg for the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01108783?term=desloratadine&rank=44>, styczeń 2013.
- [84] Randomized, Double-blind, Placebo/Active-controlled, Multi-center Clinical Trial to Investigate the Safety/Tolerability and Efficacy of Bilastine 20mg After 14-day Oral Administration in Patients With Seasonal Allergic Rhinitis; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01400828?term=desloratadine&rank=52>, styczeń 2013.

Desloratadyna vs oksybutynina [Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy]

- [85] Pilot Efficacy and Safety Field Trial of Desloratadine Administered Concomitantly With Oxybutynin, in Subjects With Seasonal Allergic Rhinitis and Post-Nasal Drip; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00816972?term=desloratadine&rank=18>, styczeń 2013.

E. Badania o niższej wiarygodności

- [86] De Vos C, Mitchev K, Pinelli ME, et al. Non-interventional study comparing treatment satisfaction in patients treated with antihistamines. Clin Drug Investigation 2008; 28: 221-230.

[Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy]

- [87] Bachert C, Virchow CJ, Plenker A. Desloratadine in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. Results of a Large Observational Study. Clin Drug Invest 2002; 22 Suppl. 2:43-52.
- [88] Keith P.K., Luciak G. Effectiveness of desloratadine 5 mg once daily in patients with symptoms of seasonal allergic rhinitis: Results of a Canadian multicenter, open-label trial. Clinical Therapeutics 2007; 29(3): 419-426.

[Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – przewlekły/całoroczny]

- [89] Lam HC, Tong MC, Van Hasselt CA. Rhinitis symptoms and quality of life in patients with chronic perennial rhinitis treated with desloratadine. J Laryngol Otol. 2007 Dec;121(12):1151-5.
- [90] Ciebada M, Górski-Ciebada M, Górski P. Desloratadyna w leczeniu całorocznego alergicznego nieżyty nosa – wieloośrodkowe badania w Polsce. Alergia Astma Immunologia 2002; 8(2) 101-105.

[Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną]

- [91] Augustin M, Ehrle S. Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Mar;23(3):292-9.
- [92] Lachapelle JM, Decroix J, Henrijean A, et al. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Mar;20(3):288-92.

- [93] A Study of the Efficacy, Safety, and Quality of Life (QOL) in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria Dosed With AERIUS Tablets (Desloratadine 5 mg, 10 mg, or 20 mg Once Daily); protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00536380?term=Desloratadine&rank=1>, wyniki: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00536380?term=Desloratadine&rank=1>, styczeń 2013.

[Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy oraz pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną]

- [94] Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Investig.* 2010;30(2):109-22.
- [95] Post-Marketing Surveillance of the Safety, Tolerability and Efficacy of Desloratadine Tablet Among Filipino Patients; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00724698?term=Desloratadine&rank=21>, wyniki: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00724698?term=Desloratadine&rank=21>, styczeń 2013.

F. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

EMA

- [96] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitaxa® (desloratadyna).
- [97] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aeries® (desloratadyna).
- [98] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Aeries®.

FDA

- [99] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/21165lbl.pdf, styczeń 2013.
- [100] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/21363lbl.pdf, styczeń 2013.
- [101] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/21300lbl.pdf, styczeń 2013.

Health Canada

- [102] Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 13, Issue 1, January 2003. Reports of convulsions with newer-generation antihistamines; http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v13n1-eng.php#antihistamines, styczeń 2013.

Badania RCT nie spełniające kryteriów włączenia (nieadekwatny komparator lub brak możliwości uwzględnienia badania jako potencjalnie przydatnego do porównania pośredniego)

[pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa – okresowy/sezonowy] (RCT)

Desloratadyna vs budezonid

- [103] Bhatia S, Baroody FM, deTineo M, et al. Increased nasal airflow with budesonide compared with desloratadine during the allergy season. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Mar;131(3):223-8.

Desloratadyna vs difenhydramina

- [104] Wilken JA, Kane FL, Ellis AK, et al. A comparison of the effect of diphenhydramine and desloratadine on vigilance and cognitive function during treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:375– 85.

Desloratadyna vs pseudoefedryna lub połączenie desloratadyna + pseudoefedryna

- [105] Chervinsky P, Nayak A, Rooklin A, et al. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine tablet, 2.5/120 mg two times a day, versus individual components in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2005 Sep-Oct;26(5):391-6.
- [106] Pleskow W, Grubbe R, Weiss S, et al. Efficacy and safety of an extended-release formulation of desloratadine and pseudoephedrine vs the individual components in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005 Mar;94(3):348-54.
- [107] Grubbe RE, Lumry WR, Anolik R. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine combination vs its components in seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):117-24.

[pacjenci z przewlekłą pokrzywką]

Desloratadyna vs połączenie desloratadyna + dipirydamol

- [108] Khalaf AT, Liu X-M, Sheng W-X, et al. Efficacy and safety of desloratadine combined with dipyrindamol in the treatment of chronic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2008; 22(4): 487-492.

[pacjenci z pokrzywką z zimna]

Desloratadyna (różne dawki) vs placebo

- [109] Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Mar;123(3):672-9.

Opracowania wtórne

- [110] Yanai K., Rogala B., Chugh K., et al. Safety considerations in the management of allergic diseases: Focus on antihistamines. *Current Medical Research and Opinion* 2012;28(4): 623-642.
- [111] Baena-Cagnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. *Drug Saf.* 2004;27(12):883-98.
- [112] Hansen J, Klimek L, Hörmann K. Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly: safety issues with oral antihistamines. *Drugs Aging.* 2005;22(4):289-96.
- [113] Spangler DL, Brunton S. Efficacy and central nervous system impairment of newer-generation prescription antihistamines in seasonal allergic rhinitis. *South Med J.* 2006 Jun;99(6):593-9.
- [114] Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, et al. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf.* 2005;28(8):707-19.

G. Opracowania (badania) wtórne

[pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa]

- [115] Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy.* 2007 Apr;62(4):359-66.
- [116] Bachert C. A Review of the Efficacy of Desloratadine, Fexofenadine, and Levocetirizine in the Treatment of Nasal Congestion in Patients With Allergic Rhinitis. *Clin Ther.* 2009;31:921-944.
- [117] Passalacqua G, Canonica GW. A review of the evidence from comparative studies of levocetirizine and desloratadine for the symptoms of allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2005 Jul;27(7):979-92.
- [118] Bachert C, van Cauwenberge P. Desloratadine treatment for intermittent and persistent allergic rhinitis: a review. *Clin Ther.* 2007 Sep;29(9):1795-802.
- [119] Schenkel EJ. Effect of desloratadine on the control of morning symptoms in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2006 Nov-Dec;27(6):465-72.
- [120] Wilken JA, Daly AF, Sullivan CL, Kim H. Desloratadine for allergic rhinitis. *Expert Review of Clinical Immunology* 2006; 2(2):209-224.
- [121] Horak F, Stübner P. Decongestant activity of desloratadine in controlled-allergen-exposure trials. *Clinical Drug Investigation* 2002; 22:SUPPL.2: 13-20.
- [122] Bousquet J, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, et al. The ARIA/EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy* 2004;59 Suppl 77:4-16.
- [123] Conboy-Ellis K. Management of seasonal allergic rhinitis: comparative efficacy of the newer-generation prescription antihistamines. *J Am Acad Nurse Pract.* 2005 Aug;17(8):295-301.
- [124] Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, et al. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Oct;128(4):791-799.
- [125] Krouse JH, Roland P.S., Marple B.F., et al. Optimal duration of allergic rhinitis clinical trials. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2005; 133(4):467-487.

[pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną]

- [126] Monroe E. Review of H1 antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Cutis.* 2005 Aug;76(2):118-26.
- [127] Kavosh ER, Khan DA. Second-generation H1-antihistamines in chronic urticaria: An evidence-based review. *American Journal of Clinical Dermatology* 2011; 12 (6): 361-376.
- [128] Zhang XM, Guo JB, Li Q, Zhang TD. Efficacy and safety of desloratadine in chronic urticaria: a systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2009; 9(7): 796-801.
- [129] DuBuske L. Desloratadine for Chronic Idiopathic Urticaria. A Review of Clinical Efficacy. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8 (5): 271-283.
- [130] Devillier P, Bousquet J. Inhibition of the histamine-induced weal and flare response: A valid surrogate measure for antihistamine clinical efficacy? *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37(3): 400-414.
- [131] Ring J, Hein R, Gauger A. Desloratadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy.* 2001;56 Suppl 65:28-32.

- [132] Wedi B, Kapp A. Evidence-based therapy of chronic urticaria. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology* 2007; 5 (2):146-157.
- [133] Shi C-R, Li Y-P, Luo Y-J, et al. IgE-mediated allergy: A rare cause of chronic spontaneous urticarial with allergen-specific immunotherapy as treatment option - A systematic review with meta-analysis from China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012; 26(5):533-544.

[populacja nieokreślona; z alergią]

- [134] Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(4):217-30.
- [135] Carson S, Lee N, Thakurta S. Drug Class Review. Newer Antihistamines. Draft Report for Public Comment. Update 2. Oregon Evidence-based Practice Center, March 2010: 1-329.
- [136] DuBuske LM. Review of desloratadine for the treatment of allergic rhinitis, chronic idiopathic urticaria and allergic inflammatory disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Nov;6(14):2511-23.
- [137] Berger WE. The Safety and Efficacy of Desloratadine for the Management of Allergic Disease. *Drug Safety* 2005; 28 (12): 1101-1118.
- [138] Scadding G. Predicting and establishing the clinical efficacy of a histamine H 1-receptor antagonist: Desloratadine, the model paradigm. *Clinical Drug Investigation* 2005; 25:3: 153-164.
- [139] Limon L, Kockler DR, Lugo SI, Larouche M. Desloratadine: A non-sedating antihistamine. *Annals of Pharmacotherapy* 2003; 37 (2): 237-246.
- [140] Murdoch D, Goa KL, Keam SJ. Desloratadine: An update of its efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2003; 63 (19): 2051-2077.
- [141] Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001;56 Suppl 65:7-13.
- [142] Norman P, Dihlmann A, Rabasseda X. Desloratadine: A preclinical and clinical overview. *Drugs of Today* 2001; 37:4: 215-227.
- [143] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000313/WC500133098.pdf
- [144] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000313/WC500025539.pdf
- [145] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000313/WC500022748.pdf
- [146] Morgan MM, Khan DA, Nathan RA. Treatment for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria: focus on oral antihistamines. *Ann Pharmacother.* 2005 Dec;39(12):2056-64.

H. Badania wykluczone

- [147] Greisner WA 3rd. Onset of action for the relief of allergic rhinitis symptoms with second-generation antihistamines. *Allergy Asthma Proc.* 2004; Mar-Apr;25(2):81-3.
- [148] Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: Actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2005; 65:3: 341-384.
- [149] Wedi B, Kapp A. Chronic urticaria: A review. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2005; 140:4.
- [150] See S. Desloratadine for allergic rhinitis. *Am Fam Physician.* 2003 Nov 15;68(10):2015-6.
- [151] DuBuske LM. Pharmacology of Desloratadine. Special Characteristics. *Clin Drug Invest* 2002; 22 Suppl. 2: 1-11.
- [152] Ring J, Gauger A, Hein R. Clinical Efficacy of Desloratadine in Chronic Urticaria. *Clin Drug Invest* 2002; 22 Suppl. 2: 33-41
- [153] Kruszewski J, Kłos K, Sulek K. Inhibition of histamine-induced wheal after a recommended single dose administration of 10 mg cetirizine, 5 mg desloratadine, 120 i 180 mg fexofenadine, 5 mg levocetirizine and 10 mg loratadine - A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2006; 21 (125): 443-448.
- [154] Kłos K, Kruszewski J, Kruszewski R, Sulek K. The effect of 5-days of cetirizine, desloratadine, fexofenadine 120 and 180 mg, levocetirizine, loratadine treatment on the histamine-induced skin reaction and skin blood flow - A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2006; 21 (125): 449-453.
- [155] Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Dermatology* 2006; 155 (6): 1279-1282.
- [156] Kreutner W, Hey JA, Anthes J, et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine H1 receptor antagonist: 1st communication-receptor selectivity, antihistaminic activity and antiallergic effects. *Arzneimittelforschung* 2000; 50(4): 345-52.
- [157] Nicholson AN, Handford ADF, Turner C, et al. Studies on performance and sleepiness with the H1-antihistamine, desloratadine. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74(8): 809-15.
- [158] Garg G, Thami GP. Comparative efficacy of cetirizine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(1):23-4.

- [159] Day JH, Briscoe M, Rafeiro E, et al. Comparative onset of action and symptom relief with cetirizine, loratadine, or placebo in an environmental exposure unit in subjects with seasonal allergic rhinitis: confirmation of a test system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001 Dec;87(6):474-81.
- [160] Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm. Res.* 2010; 59:391-398.
- [161] Stübner P, Ziegelmayer R, Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit - the Vienna Challenge Chamber (VCC). *Curr Med Res Opin.* 2004 Jun;20(6):891-902.
- [162] Meltzer EO, Weiler JM, Widlitz MD. Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Feb;97(2):617-26.
- [163] Bonini S. Desloratadine: a new approach in the treatment of allergy as a systematic disease-pharmacology and clinical overview. Introduction. *Allergy* 2001, 56 Suppl 65: 5-6.
- [164] Baena-Cagnani CE. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001; 56: 21-27.
- [165] Reinartz SM, Overbeek SE, KleinJan A, et al. Desloratadine reduces systemic allergic inflammation following nasal provocation in allergic rhinitis and asthma patients. *Allergy* 2005; 60(10): 1301-7.
- [166] Purohit A, Donnay C, Casset A, et al. Effect of desloratadine on the bronchial reactivity during allergen provocation tests in rhinitis allergic to grass pollen. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) 63rd Annual Meeting. San Diego, CA, USA, February 23-27, 2007. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007. Volume 119, Issue 1 (Suppl 1), S305, Abstract No. 1192.
- [167] You X, Liu Z, Xu K, et al. [The investigation of efficacy and safety of Aeriis to seasonal allergic rhinitis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2008 Apr;22(8):382-4.
- [168] Li Y, Liu F. [The effect of desloratadine on quality of life of patients with seasonal allergic rhinitis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2008 May;22(10):439-42.
- [169] Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE. Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Nov;89(5):485-91.
- [170] Dizdar EA, Sekerel BE, Keskin O, et al. The effect of regular versus on-demand desloratadine treatment in children with allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; Jun;71(6):843-9.
- [171] Schaff MB, Kay G, Rikken G, et al. Desloratadine has no effect on wakefulness or psychomotor performance. *Allergy* 2000; 55 Suppl. 63: 280 [abstract no. 1001].
- [172] Blaiss M. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school-age children. *Clin Ther.* 2004 Nov;26(11):1876-89.
- [173] Kakumanu S, Glass C, Craig T. Poor sleep and daytime somnolence in allergic rhinitis: significance of nasal congestion. *Am J Respir Med.* 2002;1(3):195-200.
- [174] Kruszewski J. [Antihistamines in allergic rhinitis]. *Otolaryngol Pol.* 2007;61(4):522-6.
- [175] Agrawal DK. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy.* 2004 Sep;34(9):1342-8.
- [176] Sadowska-Woda I, Bieszczad-Bedrejczuk E, Rachel M. Influence of desloratadine on selected oxidative stress markers in patients between 3 and 10 years of age with allergic perennial rhinitis. *Eur J Pharmacol.* 2010 Aug 25;640(1-3):197-201.
- [177] Blaiss MS. Diphenhydramine vs desloratadine comparisons must consider risk-benefit ratio. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Jul;97(1):121-2.
- [178] Nunes C, Ladeira S. Double-blind study of cetirizine and loratadine versus placebo in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:20-3.
- [179] Monroe EW, Fox RW, Green AW, et al. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily) in the management of idiopathic chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Jul;19(1 Pt 1):138-9.
- [180] Prenner B, Kim K, Gupta S. Adult and paediatric poor metabolisers of desloratadine: an assessment of pharmacokinetic and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Mar;5(2):211-23.
- [181] Monroe EW. Desloratadine for the treatment of chronic urticaria. *Skin Therapy Lett.* 2002 Oct;7(8):1-2, 5.
- [182] Belsito DV. Second-generation antihistamines for the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Drugs Dermatol.* 2010 May;9(5):503-12.
- [183] Gillman S, Gillard M, Strolin Benedetti M. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines. *Allergy Asthma Proc.* 2009; Jul-Aug;30(4):366-76.
- [184] Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001 Mar;10(3):547-60.

- [185] Pediatric, Open-label, Preference Study of Desloratadine 2.5 mg Reditab (SCH34117) and Zyrtec 5.0 mg Chewable Tablet Medications; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00779116?term=Desloratadine&rank=17>, wyniki: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00779116?term=Desloratadine&rank=17>, styczeń 2013.
- [186] A Multi-Center, Pediatric, Open-Label, Preference Study of Desloratadine 2.5 mg Reditab (SCH34117) and Zyrtec® 5.0 mg Chewable Tablet Medications; protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00780403?term=Desloratadine&rank=26>, wyniki: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00780403?term=Desloratadine&rank=26>, styczeń 2013.
- [187] Shedden A. A review of the evidence from comparative studies of levocetirizine and desloratadine for the symptoms of allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2006 Jan;28(1):146-7.
- [188] Ciebada M, Górska-Ciebada M, DuBuske LM, et al. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Nov;97(5):664-71.
- [189] Ciebada M, Ciebada MG, Kmiecik T, et al. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with levocetirizine or desloratadine. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(5):343-9.
- [190] Ciebada M, Górska-Ciebada M, Barylski M, et al. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011 Jan-Feb;25(1):e1-6.
- [191] Moskovljevic J, Zivkovic M. Treatment of persistent allergic rhinitis with montelukast with desloratadine or levocetirizine. XXIX EAACI Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, London, UK, 5-9 June 2010. *Allergy* 2010; 65 (92), 371.
- [192] Manjra AI, Nel H, Maharaj B. Effect of desloratadine on patients with allergic rhinitis and exercise-induced bronchoconstriction: a placebo controlled study. *J Asthma* 2009 Mar;46(2):156-9

I. Badania wykorzystane w części opisowej

- [193] Charakterystyka Produktu Leczniczego Claritine® (loratadyna).
- [194] Charakterystyka Produktu Leczniczego Zyrtec® (cetyryzyna).
- [195] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyzal® (lewocetyryzyna).
- [196] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; www.aotm.gov.pl, styczeń 2013.
- [197] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, styczeń 2013.
- [198] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, styczeń 2013.
- [199] Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna.* 2008.
- [200] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, styczeń 2013.
- [201] Bucher H., Guyatt G., Griffith L., et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:683-691.
- [202] Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004 Oct 30; 23(20): 3105 - 3124.
- [203] Wells GA., Sultan SA., Chen L., et al. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [204] Song F., Altman D.G., Glenn A.M., et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ.* 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- [205] Vandermeer BW., Buscemi N., Liang Y., et al. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Med Care.* 2007 Oct; 45(10 Supl 2): 166 - 172.
- [206] Edwards SJ., Clarke MJ., Wordsworth S., et al. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009 Jun; 63(6): 841 - 854.
- [207] Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. 2012.
- [208] Rutkowska R, Koszyła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa - problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 348-352.
- [209] Brzoznowski W. Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżyty nosa. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3 (3): 173-180.
- [210] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63 (supl. 86): 8-160.
- [211] Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, et al. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol.* 2009 Jul-Aug;63(4):324-30.
- [212] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3): 466-76.

- [213] Czarnecka-Operacz M. Aktualne zasady postępowania diagnostycznego w pokrzywce. *Przegl Dermatol* 2011; 98: 19-22.
- [214] Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–330.
- [215] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417–1426.
- [216] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427–1443.
- [217] Czarnecka-Operacz M. Pokrzywka - aktualne kierunki badań oraz implikacje praktyczne. *Alergia* 2011; 4: 7-12.
- [218] http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf, styczeń 2013.
- [219] Pawliczak R. Nowoczesne leki przeciwhistaminowe - wskazania, mechanizm działania, skuteczność i bezpieczeństwo. *Terapia* 2011; 19 (9): 92-95.
- [220] Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012r.: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013r.
- [221] Charakterystyka Produktu Leczniczego Telfast® (feksofenadyna).
- [222] Charakterystyka Produktu Leczniczego Clatra® (bilastyna).
- [223] Sadowska-Woda I, Bieszczad-Bedrejczuk E. Spektrum działania farmakologicznego desloratadyny. *Alergia Astma Immunologia* 2010; 15 (4): 189-196.
- [224] Stanowisko nr 37/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania desloratadyny (Aerius®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_37_11_2009_desloratadyna_Aerius.pdf, luty 2013.
- [225] Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, Mesbah K, Bousquet J. Impact of Allergic Rhinitis Symptoms on Quality of Life in Primary Care. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:393–400.

17. Spis tabel, schematów i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, badań nieopublikowanych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) dotyczących stosowania desloratadyny (tabletki) stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.	43
Tabela 2. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami (lewocetyryzyna, cetyryzyna) oraz badań porównujących różny schemat podawania desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.	45
Tabela 3. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki względem loratadyny oraz cetyryzyny.	46
Tabela 4. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.	49
Tabela 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki i wykorzystanych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.	50
Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano ogólną skuteczność zastosowanego leczenia mierzoną ustąpieniem wszystkich lub większości objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).	53
Tabela 7. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/niepowodzenie leczenia oraz średnia zmiana nasilenia niedrożności nosa i świądu nosa względem wartości wyjściowych w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).	54
Tabela 8. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).	55
Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 1 tydzień (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).	56
Tabela 10. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).	57
Tabela 11. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i loratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.	58
Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia oraz odsetek pacjentów, u których raportowano skuteczność zastosowanego leczenia mierzoną ustąpieniem wszystkich lub większości objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).	62
Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu niepowodzenia leczenia oraz zmiany nasilenia siedmiu objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa mierzonych w ciągu ostatnich 12 godzin (TSS), a także ogólna ocena efektywności leczenia (CGI) w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez bilastyna; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).	65
Tabela 14. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).	66
Tabela 15. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane oraz działania niepożądane określone jako związane z zastosowanym leczeniem w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez feksofenadynę; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).	67
Tabela 16. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (porównanie pośrednie przez bilastynę; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa).	68
Tabela 17. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.	69
Tabela 18. Zmiany ogólnego wskaźnika nasilenia objawów (ang. <i>major symptom complex</i> ; MSC) względem wartości wyjściowych i różnica zmian parametru MSC pomiędzy grupami [2].	75
Tabela 19. Różnice w zakresie stężenia alergenów podanego w donosowej próbie prowokacyjnej i potrzebnego do osiągnięcia progu dla istotnej różnicy pomiędzy grupami [4].	78
Tabela 20. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w częstością $\geq 2\%$ w każdej z analizowanych grup (porównanie bezpośrednie; okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa) [2].	81
Tabela 21. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia senności/sedacji [8].	83
Tabela 22. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia senności/sedacji i wybranych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy [8].	84
Tabela 23. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.	85
Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodni (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka).	90
Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodni (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka).	91

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 tygodnie (porównanie pośrednie przez lewocetyryzynę; pokrzywka).....	92
Tabela 27. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i loratadyny w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.....	93
Tabela 28. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/niepowodzenia zastosowanego leczenia oraz odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie poprawy w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodnie (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka).....	96
Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 4 lub 6 tygodni (porównanie pośrednie przez placebo; pokrzywka).	97
Tabela 30. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.	98
Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, którzy raportowali >50% poprawę w zakresie odczucia komfortu ocenianego w skali VAS w czasie leczenia przewlekłej pokrzywki [10].....	101
Tabela 32. Zmiany nasilenia objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej względem wartości wyjściowych i różnica zmian pomiędzy grupami [11].....	102
Tabela 33. Zmiany nasilenia świądu w czasie pierwszego tygodnia leczenia [11].	102
Tabela 34. Zmiany nasilenia świądu w czasie całego okresu leczenia wynoszącego 4 tygodnie [11].	103
Tabela 35. Zmiany jakości życia oceniane za pomocą wskaźnika DLQI – zadowolenie pacjentów i lekarzy prowadzących z zastosowanego leczenia w pierwszym tygodniu oraz całym okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie [11].....	104
Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentów, którzy raportowali zadowolenie z efektów zastosowanego leczenia manifestujących się m.in. zmniejszeniem nasilenia objawów pokrzywki, oceniane w skali VAS w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [11].	105
Tabela 37. Ocena wpływu objawów pokrzywki na jakość snu w czasie pierwszego tygodnia leczenia oraz w czasie całego okresu leczenia wynoszącego 4 tygodnie [11].	105
Tabela 38. Liczba i odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich (ang. <i>compliance</i>) w zakresie od 80% do 120% [11].....	106
Tabela 39. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane [10].	107
Tabela 40. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, na podstawie referencji [11].....	108
Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły określone działania niepożądane z częstością co najmniej 1% [11].	108
Tabela 42. Zestawienie wyników (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) z badań klinicznych dotyczących porównania desloratadyny (tabletki) i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.....	110
Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów, którzy raportowali wystąpienie działań niepożądanych, na podstawie danych z rejestru badań klinicznych [16].	116
Tabela 44. Działania niepożądane, które bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa® [96].	128
Tabela 45. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa desloratadyny względem placebo, na podstawie badań RCT, które nie zostały włączone do porównań pośrednich.	134
Tabela 46. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.	194
Tabela 47. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2013 rok).....	194
Tabela 48. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukania: 18.01.2013 rok).	196
Tabela 49. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, w porównaniu do loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny.	197
Tabela 50. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, w porównaniu do loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny (data ostatniego wyszukania: 18.01.2013 rok).	198
Tabela 51. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla loratadyny i cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukania: 18.01.2013 rok).....	204
Tabela 52. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.	216
Tabela 53. Działania niepożądane, jakie bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu Claritine® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [193].....	221
Tabela 54. Działania niepożądane, jakie obserwowano po wprowadzeniu preparatu Zyrtec® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [194].....	223
Tabela 55. Działania niepożądane, jakie bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu Xyzal® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [195].....	226
Tabela 56. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny, loratadyny oraz cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.	228

Tabela 57. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny, loratadyny oraz cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.	236
Tabela 58. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny, loratadyny lub cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką, lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.	239
Tabela 59. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.	244
Tabela 60. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.	246
Tabela 61. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką lub atopią (ogółem).	248
Tabela 62. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [1].	250
Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [1].	250
Tabela 64. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [2].	251
Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [2].	251
Tabela 66. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [3].	251
Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [3].	252
Tabela 68. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [4].	252
Tabela 69. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [5].	253
Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [5].	253
Tabela 71. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [6].	253
Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [6].	254
Tabela 73. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [7].	254
Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [7].	254
Tabela 75. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [8].	255
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Layton et al., 2006 [8].	255
Tabela 77. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [10].	256
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [10].	256
Tabela 79. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [11]-[12].	257
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [11]-[12].	257
Tabela 81. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [14].	258
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [14].	258
Tabela 83. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [17]-[18].	259
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [17]-[18].	259
Tabela 85. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [19].	259
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [19].	260
Tabela 87. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [23].	260
Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [23].	261
Tabela 89. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [24].	261
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [24].	261
Tabela 91. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [25].	262
Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [25].	262
Tabela 93. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [26].	262
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [26].	263
Tabela 95. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [27].	263
Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [27].	263
Tabela 97. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [28].	264
Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [28].	264
Tabela 99. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [29].	264
Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [29].	265
Tabela 101. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [30].	265
Tabela 102. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [30].	265
Tabela 103. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [31].	266
Tabela 104. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [31].	266
Tabela 105. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [32].	267
Tabela 106. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [32].	267
Tabela 107. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [33]-[35].	267
Tabela 108. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [33]-[35].	268
Tabela 109. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [36].	268
Tabela 110. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [36].	268
Tabela 111. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [37].	269
Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [37].	269
Tabela 113. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [38].	270
Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [38].	270
Tabela 115. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [39].	270
Tabela 116. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [39].	271

Tabela 117. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [40].	271
Tabela 118. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [40].	271
Tabela 119. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [41]-[42].	272
Tabela 120. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [41]-[42].	272
Tabela 121. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [43].	273
Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [43].	273
Tabela 123. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [44].	273
Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [44].	274
Tabela 125. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [45].	274
Tabela 126. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [45].	274
Tabela 127. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [46].	275
Tabela 128. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [46].	275
Tabela 129. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [47].	275
Tabela 130. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [48].	276
Tabela 131. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [48].	276
Tabela 132. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [49].	277
Tabela 133. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [49].	277
Tabela 134. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [50].	277
Tabela 135. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [50].	278
Tabela 136. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [51].	278
Tabela 137. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [51].	278
Tabela 138. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [52].	279
Tabela 139. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [52].	279
Tabela 140. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [53].	279
Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [53].	280
Tabela 142. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [54].	280
Tabela 143. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [54].	281
Tabela 144. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [55].	281
Tabela 145. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [55].	281
Tabela 146. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [56].	282
Tabela 147. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [56].	282
Tabela 148. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [57].	282
Tabela 149. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [57].	283
Tabela 150. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [58].	283
Tabela 151. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [58].	284
Tabela 152. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [59].	284
Tabela 153. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [60].	284
Tabela 154. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [62].	285
Tabela 155. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [62].	285
Tabela 156. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [63]-[64].	286
Tabela 157. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [63]-[64].	286
Tabela 158. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [86].	287
Tabela 159. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [86].	287
Tabela 160. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [87].	289
Tabela 161. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonych do badania [87].	289
Tabela 162. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [88].	290
Tabela 163. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do badania [88].	290
Tabela 164. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [89].	291
Tabela 165. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonych do badania [89].	291
Tabela 166. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [90].	292
Tabela 167. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonych do badania [90].	292
Tabela 168. Charakterystyka post-marketingowego badania obserwacyjnego [91].	292
Tabela 169. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do badania [91].	293
Tabela 170. Charakterystyka badania obserwacyjnego [92].	294
Tabela 171. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania [92].	294
Tabela 172. Charakterystyka nieopublikowanego badania klinicznego [93].	295
Tabela 173. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do nieopublikowanego badania NCT00536380 [93].	296
Tabela 174. Charakterystyka post-marketingowego badania obserwacyjnego [94].	296
Tabela 175. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania [94].	296
Tabela 176. Charakterystyka nieopublikowanego, post-marketingowe badania obserwacyjnego [95].	297
Tabela 177. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do nieopublikowanego badania NCT00724698 [95].	297
Tabela 178. Charakterystyka badań nieopublikowanych dotyczących zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką [65]-[85].	298
Tabela 179. Badania kliniczne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką [86]-[95].	305
Tabela 180. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.	318
Tabela 181. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką.	324

Tabela 182. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (łącznie) .	328
Tabela 183. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [1], [2], [3]	334
Tabela 184. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [4], [5], [6]	334
Tabela 185. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [7], [10], [11]-[12]	334
Tabela 186. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [14], [17]-[18], [19]	335
Tabela 187. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [21], [22], [23]	335
Tabela 188. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [24], [25], [26]	335
Tabela 189. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [27], [28], [29]	336
Tabela 190. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [30], [31], [32]	336
Tabela 191. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [33]-[35], [36], [37]	336
Tabela 192. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [38], [39]	337
Tabela 193. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [40], [41]-[42], [43]	337
Tabela 194. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [44], [45], [46]	337
Tabela 195. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [47], [48], [49]	338
Tabela 196. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [50], [51], [52]	338
Tabela 197. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [53], [54], [55]	338
Tabela 198. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [56], [57], [58]	339
Tabela 199. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [59], [60], [61]	339
Tabela 200. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [62], [63]	339
Tabela 201. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych, kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – badanie kliniczne [8], [86]	340
Tabela 202. Kwestionariusz RQLQ (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>) dotyczący oceny jakości życia pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (zakres: 0 – 6)	360
Tabela 203. Kwestionariusz DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) dotyczący oceny jakości życia pacjentów z chorobami dermatologicznymi (zakres: 0 – 3; suma: od 0 do 30)	360
Tabela 204. Kwestionariusz CU-Q2oL (ang. <i>Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire</i>) dotyczący oceny jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką (składa się z 23 pytań, które pozwalają określić 6 domen)	360
Tabela 205. Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short Form Health Survey</i>) dotyczący oceny jakości życia pacjentów (składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 domen)	361
Tabela 206. Ocena stopnia nasilenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką (zakres: 0 – 3; suma ocen nasilenia poszczególnych objawów stanowi wskaźnik TSS* (ang. <i>Total Symptom Score</i>)	361
Tabela 207. Ocena ogólnej skuteczności zastosowanego leczenia (w zależności od badania klinicznego skala ta mogła zawierać punktację także od 0 do 5 lub od 0 do 6)	361
Tabela 208. Ocena jakości danych z badania [1]	362
Tabela 209. Ocena jakości danych z badania [2]	362
Tabela 210. Ocena jakości danych z badania [3]	363
Tabela 211. Ocena jakości danych z badania [4]	364
Tabela 212. Ocena jakości danych z badania [5]	364
Tabela 213. Ocena jakości danych z badania [6]	365
Tabela 214. Ocena jakości danych z badania [7]	365
Tabela 215. Ocena jakości danych z badania [8]	366
Tabela 216. Ocena jakości danych z badania [9]	366
Tabela 217. Ocena jakości danych z badania [10]	367
Tabela 218. Ocena jakości danych z badania [11]-[12]	367
Tabela 219. Ocena jakości danych z badania [13]	368
Tabela 220. Ocena jakości danych z badania [14]	368
Tabela 221. Ocena jakości danych z badania [15]-[16]	369
Tabela 222. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*	371
Tabela 223. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	371
Tabela 224. Opis skali GRADE	371
Tabela 225. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*	372
Tabela 226. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*	372
Tabela 227. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych, kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE	372
Tabela 228. Formularz ekstrakcji danych z badań	373

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.	208
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu do loratadyny.	209
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu do cetyryzyny.	210

Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny. 211

Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. 212

Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) loratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (porównanie pośrednie). 214

Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) cetyryzyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (porównanie pośrednie). 215

Spis wykresów

Wykres 1. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy (ustąpienie wszystkich lub większości objawów) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. 341

Wykres 2. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów (ustąpienie wszystkich lub większości objawów) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. 341

Wykres 3. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. 342

Wykres 4. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. 342

Wykres 5. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie senności w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. 342

Wykres 6. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie suchości w jamie ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. 343

Wykres 7. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. 343

Wykres 8. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie nudności w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. 343

Wykres 9. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. 344

Wykres 10. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień. 344

Wykres 11. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień. 344

Wykres 12. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie. 345

Wykres 13. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): zmiany nasilenia niedrożności nosa (oceniane w skali 4-stopniowej) w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie [33] vs [47]. 345

Wykres 14. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): zmiany nasilenia świądu nosa (oceniane w skali 4-stopniowej) w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie [33] vs [47]. 345

Wykres 15. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie. 346

Wykres 16. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie senności w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie. 346

Wykres 17. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie suchości w jamie ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie. 346

Wykres 18. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie. 347

Wykres 19. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/ niepowodzenia leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni. 347

Wykres 20. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni. 347

Wykres 21. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni. 348

Wykres 22. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie nudności w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni. 348

Wykres 23. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni. 348

Wykres 24. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni. 349

Wykres 25. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez lewocetyryzynę): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodni. 349

Wykres 26. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez lewocetyryzynę): wystąpienie senności w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodni. 349

Wykres 27. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez lewocetyryzynę): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodni. 350

Wykres 28. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez lewocertyryzynę): wystąpienie suchości w jamie ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodni.	350
Wykres 29. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	351
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy (ustąpienie wszystkich lub większości objawów) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	351
Wykres 31. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów (ustąpienie wszystkich lub większości objawów) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	351
Wykres 32. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	352
Wykres 33. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): zmiany nasienia łącznych objawów nosowych i ocznych (TSS) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	352
Wykres 34. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): ogólna efektywność leczenia oceniana za pomocą wskaźnika CGI w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	352
Wykres 35. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	353
Wykres 36. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	353
Wykres 37. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie senności w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	353
Wykres 38. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	354
Wykres 39. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	354
Wykres 40. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	354
Wykres 41. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): wystąpienie działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	355
Wykres 42. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	355
Wykres 43. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): wystąpienie senności w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	355
Wykres 44. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	356
Wykres 45. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	356
Wykres 46. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez feksofenadyne): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	356
Wykres 46. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez feksofenadyne): wystąpienie działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.	357
Wykres 48. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ niepowodzenia leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.	357
Wykres 49. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): poprawa w ocenie lekarzy (ustąpienie ogólnych objawów pokrzywki) w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.	357
Wykres 50. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.	358
Wykres 51. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.	358
Wykres 52. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie suchości w jamie ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.	358
Wykres 53. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.	359
Wykres 54. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.	359

18. Aneks

18.1. Przegląd medycznych baz danych

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

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [196] i *Cochrane Collaboration* [197] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [198]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (A.M., N.W.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 15.01 – 18.01. 2013 roku (data ostatniego wyszukania – 18.01. 2013 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

18.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

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

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

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

Tabela 46. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

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

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 47. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR allergic rhinopathy OR rhinitis allergica^{1,3} allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis) OR allergic AND rhinitides OR allergic AND ('rhinopathy'/exp OR rhinopathy) OR 'rhinitis'/exp OR rhinitis AND allergica²</i>	22 182	214	229
#2	<i>hay fever OR hayfever OR pollen allergy OR pollinosis OR pollinoses^{1,3} 'hay'/exp OR hay AND ('fever'/exp OR fever) OR 'hayfever'/exp OR</i>	16 538	22 749	138

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
	hayfever OR 'pollen'/exp OR pollen AND ('allergy'/exp OR allergy) OR 'pollinosis'/exp OR pollinosis OR pollinosis ²			
#3	urticaria ^{1,2,3}	17 256	31 930	165
#4	hives OR weal OR wheal OR whealing ^{1,3} 'hives'/exp OR hives OR 'weal'/exp OR weal OR 'wheal'/exp OR wheal OR 'whealing'/exp OR whealing ²	19 471	31 410	52
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4^{1,2,3}	43 808	55 329	441
Interwencja wnioskowana (desloratadyna)				
#6	desloratadine ^{1,3} 'desloratadine'/exp OR desloratadine ²	420	1 601	9
#7	Hitaxa OR Aeries OR Clarinex OR Neoclaritin OR neoclaritine OR allex OR aviant OR azomyr OR claramax OR dasselta OR desalex OR deslor OR opulis OR supraler ^{1,3} hitaxa OR 'aeries'/exp OR aeries OR 'clarinex'/exp OR clarinex OR 'neoclaritin'/exp OR neoclaritin OR 'neoclaritine'/exp OR neoclaritine OR 'allex'/exp OR allex OR 'aviant'/exp OR aviant OR 'azomyr'/exp OR azomyr OR 'claramax'/exp OR claramax OR 'dasselta'/exp OR dasselta OR 'desalex'/exp OR desalex OR 'deslor'/exp OR deslor OR 'opulis'/exp OR opulis OR 'supraler'/exp OR supraler ²	441	1 592	3
#8	decarbetoxylopatadine OR descarboethoxylopatadine OR loratadine, decarbetoxy ^{1,3} 'decarbetoxylopatadine'/exp OR decarbetoxylopatadine OR 'descarboethoxylopatadine'/exp OR descarboethoxylopatadine OR loratadine, AND decarbetoxy ²	1 223	0	0
#9	sch 34117 OR sch34117 OR sch-34117 ^{1,3} sch AND 34117 OR 'sch34117'/exp OR sch34117 OR 'sch 34117'/exp OR 'sch 34117' ²	38	1 561	0
#10	Schering brand of desloratadine OR Schering-Plough brand of desloratadine OR Essex brand of desloratadine ^{1,3} schering AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) OR 'schering plough' AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) OR essex AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) ²	420	4	0
#11	8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine ¹ '8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine'/exp OR '8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine' ²	1	1 561	-
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11^{1,2} #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10³	1 342	1 631	9
Razem (problem zdrowotny + desloratadyna)				
#13	#5 AND #12	654	645	8
#14	#13*	152	34	-
#15	#14**	150	33	-

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

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano (opracowania) badania wtórne (przeglądy systematyczne, meta-analizy, raporty HTA) dotyczące zastosowania desloratadyny, a także innych leków przeciwhistaminowych stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

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

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki. W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie nazwy chemicznej analizowanego produktu leczniczego (*desloratadine*), przeszukiwanie zawężano jedynie do problemu zdrowotnego (*allergic rhinitis/ urticaria*). Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) wyszukiwano całą frazę „*desloratadine AND (allergic rhinitis OR urticaria)*” ze względu na dużą ilość wyników po uwzględnieniu tylko nazwy chemicznej analizowanego produktu leczniczego.

Tabela 48. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukania: 18.01.2013 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); http://www.ahrq.gov	#1	<i>Desloratadine</i>	2
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; http://www.aaaai.org/home.aspx		<i>Desloratadine</i>	13
Centre for Reviews and Dissemination (CRD); www.crd.york.ac.uk	#1	<i>Desloratadine</i>	5
European Medicines Agency (EMA); http://www.ema.europa.eu	#1	<i>Desloratadine AND (allergic rhinitis OR urticaria)</i>	207
European Academy of Allergy and Clinical Immunology; http://www.eaaci.org/	#1	<i>Desloratadine</i>	2
Food and Drug Administration (FDA); www.fda.gov	#1	<i>Desloratadine</i>	140
Health Canada (HC); http://www.hc-sc.gc.ca	#1	<i>Desloratadine</i>	9
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA); www.inahta.net	#1	<i>Desloratadine</i>	0
	#2	<i>Allergic rhinitis</i>	1
	#3	<i>Urticaria</i>	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); www.nice.org.uk	#1	<i>Desloratadine</i>	0
	#2	<i>Allergic rhinitis</i>	9
	#3	<i>Urticaria</i>	12
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA); http://www.hta.ac.uk/	#1	<i>Desloratadine</i>	0
	#2	<i>Allergic rhinitis</i>	3
	#3	<i>Urticaria</i>	11
Polskie Towarzystwo Alergologiczne; http://www.pta.med.pl/	#1	<i>Desloratadyna</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); http://www.sbu.se/en	#1	<i>Desloratadine</i>	0
	#2	<i>Allergic rhinitis</i>	0
	#3	<i>Urticaria</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre; http://www.who-umc.org	#1	<i>Desloratadine</i>	0
	#2	<i>Allergic rhinitis</i>	5
	#3	<i>Urticaria</i>	18
Thompson Micromedex®; http://www.micromedex.com	#1	<i>Desloratadine</i>	0

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
	#2	<i>Allergic rhinitis</i>	0
	#3	<i>Urticaria</i>	0
Trip Database; http://www.tripdatabase.com	#1	<i>Desloratadine</i>	188
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL); http://www.urpl.gov.pl	#1	<i>Desloratadyna</i>	179
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>Desloratadine</i>	62

Podsumowanie: W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dodatkowych bazach danych zidentyfikowano publikacje dotyczące pierwotnych badań klinicznych, jak i opracowań (badań) wtórnych w zakresie oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki. Zidentyfikowano także badania nieopublikowane dotyczące oceny efektów klinicznych stosowania desloratadyny w analizowanych wskazaniach, które zostały opisane w odrębnym rozdziale niniejszego opracowania.

18.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównania bezpośrednie)

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania desloratadyny względem wybranych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (loratadyny, cetyryzyny, lewocetyryzyny) stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

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

Tabela 49. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, w porównaniu do loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>allergic rhinitis OR hay fever OR hayfever OR allergic rhinitides OR pollen allergy OR pollinosis OR pollinoses OR allergic rhinopathy OR rhinitis allergica OR urticaria OR hives OR weal OR wheal OR whealing</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (desloratadyna)	<i>desloratadine OR Hitaxa OR Clarinex OR Aerius OR Neoclarityn OR allex OR aviant OR azomyr OR claramax OR dasselta OR decarboethoxyloratadine OR desalex OR descaboethoxyloratadine OR deslor OR loratadine, decarboethoxy OR neoclaritine OR opulis OR sch 34117 OR sch34117 OR supraler OR Schering brand of desloratadine OR Schering-Plough brand of desloratadine OR Essex brand of desloratadine OR 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine</i>

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
AND	
Komparator 1 – refundowana technologia opcjonalna (loratadyna)	<i>loratadine OR aerotina OR alavert OR alerfast OR alernitis OR alertadin OR allerta OR allertyn OR allohex OR ambrace OR analergal OR anhissen OR anlos OR ardin OR bonalerg OR caradine OR carin OR clarium OR civeran OR clalodine OR claratyne OR clarid OR claritin OR claritine OR clarityn OR clarityne OR cronitin OR cronopen OR curyken OR demazin anti-allergy OR ezasmin OR ezede OR finska OR frenaler OR fristamin OR genadine OR halodin OR hislorex OR histalor OR histaloran OR j-tadine OR klarihist OR klinset OR laredine OR lergia OR lertamine OR lindine OR lisino OR lisono OR lobeta OR lodain OR lora-lich OR lora-tabs OR lorabasics OR loracert OR loraclar OR loraderm OR loradex OR loradin OR loraHist OR loralerg OR lorano OR loranox OR lorastine OR loratadura OR loratan OR loratazine OR loratidin OR loratidine OR loraton OR loratrim OR loratyne OR loraxin OR loreen OR lorfast OR lorihis OR lorin OR lorita OR lotadine OR lotarin OR lowadina OR mosedin OR noratin OR notamin OR onemin OR optimin OR polaratyne OR proactin OR pylor OR restamine OR ridamin OR rihest OR rinityn OR rityne OR roletra OR rotifar OR sch 29851 OR sch29851 OR sch-29851 OR sensibit; sohotin; tidilor; tirlor; toradine; velodan; versal; voratadine; zeos OR Wyeth Brand of Loratadine OR 4 (8 chloro 5, 6 dihydro 11h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridin 11 ylidene) 1 piperidinecarboxylic acid ethyl ester OR 8 chloro 11 (1 ethoxycarbonyl 4 piperidylidene) 6, 11 dihydro 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine OR 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (1 carboethoxy 4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine</i>
Komparator 2 – refundowana technologia opcjonalna (cetyryzyna)	<i>cetirizine OR acidrine OR adezio OR agelmin OR alercet OR alerid OR alerlisin OR alertop OR alerviden OR aletir OR alled OR allertec OR alltec OR alzytec OR betarhin OR cabal (drug) OR cerazine OR cerini OR cerotec OR cesta OR cetalerg OR cethis OR cetimin OR cetin OR cetirax OR Ceterifug OR cetirin OR cetizin OR cetrimed OR cetrine OR cetrizet OR cetrizin OR cetymin OR cistamine OR dealergy OR falergi OR finalerg OR histazine OR histica OR incidal-od OR lergium OR nosemin OR nosmin OR ozen OR prixae OR razene OR reactine OR rhizin OR risima OR ryvel OR ryzen OR sancotec OR selitex OR setizin OR simtec OR sutac OR symitec OR terizin OR terzine OR vick-zyrt OR Voltric OR virlix OR zenriz OR zensil OR zeran OR zertine OR zetir OR zicet OR zinx OR zirtec OR zirtek OR zirtin OR zyallergy OR zymed OR zyrac OR zyrazine OR zyrcon OR zyrlex OR zyrtec OR zyrtex OR zyrtek OR Cetirizin AL OR Cetirizin AZU OR Ceti TAD OR Ceti-Puren OR Cetiderm OR Cetidura OR Cetil von ct OR CetiLich OR Cetirigamma OR Cetirlan OR P-071 OR P071 OR P071 OR (2-(4-((4-Chlorophenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyloxy)acetic acid [2 [4 (4 chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] acetic acid OR [2 [4 (para chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] acetic acid; [2 [4 [(4 chlorophenyl) phenylmethyl] 1 piperazinyloxy] acetic acid</i>
Komparator 3 – refundowana technologia opcjonalna (lewocetyryzyna)	<i>levocetirizine OR Xyzal OR Xusal OR UCB brand of levocetirizine dihydrochloride OR (2-(4-((R)-p-chloro-alpha-phenylbenzyl)-1-piperazinyloxy)acetic acid</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports; Baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 50. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki, w porównaniu do loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny (data ostatniego wyszukania: 18.01.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR allergic rhinopathy OR rhinitis allergica ^{1,3} allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis) OR allergic AND rhinitides OR allergic AND ('rhinopathy'/exp OR rhinopathy) OR 'rhinitis'/exp OR rhinitis AND allergica ²	22 182	214	4 080
#2	hay fever OR hayfever OR pollen allergy OR pollinosis OR pollinoses ^{1,3}	16 538	22 749	1 681

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
	'hay'/exp OR hay AND ('fever'/exp OR fever) OR 'hayfever'/exp OR hayfever OR 'pollen'/exp OR pollen AND ('allergy'/exp OR allergy) OR 'pollinosis'/exp OR pollinosis OR pollinoses ²			
#3	urticaria ^{1,2,3}	17 256	31 930	1 081
#4	hives OR weal OR wheal OR whealing ^{1,3} 'hives'/exp OR hives OR 'weal'/exp OR weal OR 'wheal'/exp OR wheal OR 'whealing'/exp OR whealing ²	19 471	31 410	781
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4^{1,2,3}	43 808	55 329	6 149
Interwencja wnioskowana (desloratadyna)				
#6	desloratadine ^{1,3} 'desloratadine'/exp OR desloratadine ²	420	1 601	235
#7	Hitaxa OR Aeries OR Clarinex OR Neoclarityn OR neoclaritine OR allex OR aviant OR azomyr OR claramax OR dasselta OR desalex OR deslor OR opulis OR supraler ^{1,3} hitaxa OR 'aeries'/exp OR aeries OR 'clarinex'/exp OR clarinex OR 'neoclarityn'/exp OR neoclarityn OR 'neoclaritine'/exp OR neoclaritine OR 'allex'/exp OR allex OR 'aviant'/exp OR aviant OR 'azomyr'/exp OR azomyr OR 'claramax'/exp OR claramax OR 'dasselta'/exp OR dasselta OR 'desalex'/exp OR desalex OR 'deslor'/exp OR deslor OR 'opulis'/exp OR opulis OR 'supraler'/exp OR supraler ²	441	1 592	3
#8	decarbetoxyloretadine OR descarboethoxyloretadine OR loratadine, decarbetoxy ^{1,3} 'decarbetoxyloretadine'/exp OR decarbetoxyloretadine OR 'descarboethoxyloretadine'/exp OR descarboethoxyloretadine OR loratadine, AND decarbetoxy ²	1 223	0	8
#9	sch 34117 OR sch34117 OR sch-34117 ^{1,3} sch AND 34117 OR 'sch34117'/exp OR sch34117 OR 'sch 34117'/exp OR 'sch 34117' ²	38	1 561	1
#10	Schering brand of desloratadine OR Schering-Plough brand of desloratadine OR Essex brand of desloratadine ^{1,3} schering AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) OR 'schering plough' AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) OR essex AND brand AND of AND ('desloratadine'/exp OR desloratadine) ²	420	4	0
#11	8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine ¹ '8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine'/exp OR '8 chloro 6, 11 dihydro 11 (4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine' ²	1	1 561	-
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11^{1,2} #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10³	1 342	1 631	245
Razem (problem zdrowotny + desloratadyna)				
#13	#5 AND #12	654	645	178
#14	#13*	397	106	-
#15	#14**	371	103	-
Komparator 1 – refundowana technologia opcjonalna (loratadyna)				
#16	loratadine ^{1,3} 'loratadine'/exp OR loratadine ²	1 222	4 684	586
#17	aerotina OR alavert OR alerfast OR alernitis OR alertadin OR allerta OR allertyn OR allohex OR ambrace OR analergal OR anhissen OR anlos OR ardin OR bonalerg OR caradine OR carin OR clarium OR civeran OR clalodine OR claratyne OR clarid OR claritin OR claritine OR clarityn OR clarityne OR cronitin OR cronopen OR curyken OR demazin anti-allergy OR ezasmin OR ezede OR finska OR frenalar OR fristamin OR genadine OR halodin OR hislorex OR histalar OR histalaran OR j-tadine OR klarihist OR kinset ^{1,3} 'aerotina'/exp OR aerotina OR 'alavert'/exp OR alavert OR 'alerfast'/exp OR alerfast OR 'alernitis'/exp OR alernitis OR 'alertadin'/exp OR alertadin OR 'allerta'/exp OR allerta OR 'allertyn'/exp OR allertyn OR 'allohex'/exp OR allohex OR 'ambrace'/exp OR ambrace OR 'analergal'/exp OR analergal OR 'anhissen'/exp OR anhissen OR 'anlos'/exp OR anlos OR 'ardin'/exp OR ardin OR 'bonalerg'/exp OR bonalerg OR 'caradine'/exp OR caradine OR 'carin'/exp OR carin OR 'clarium'/exp OR clarium OR	239 312	4 802	48

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
	'civeran'/exp OR civeran OR 'clalodine'/exp OR clalodine OR 'claratyne'/exp OR claratyne OR 'clarid'/exp OR clarid OR 'claritin'/exp OR claritin OR 'claritine'/exp OR claritine OR 'clarityn'/exp OR clarityn OR 'clarityne'/exp OR clarityne OR 'cronitin'/exp OR cronitin OR 'cronopen'/exp OR cronopen OR 'curyken'/exp OR curyken OR 'demazin'/exp OR demazin AND 'anti allergy' OR 'ezasmin'/exp OR ezasmin OR 'ezede'/exp OR ezede OR 'finska'/exp OR finska OR 'frenaler'/exp OR frenaler OR 'fristamin'/exp OR fristamin OR 'genadine'/exp OR genadine OR 'halodin'/exp OR halodin OR 'hislorex'/exp OR hislorex OR 'hystalor'/exp OR hystalor OR 'hystaloran'/exp OR hystaloran OR 'j tadine'/exp OR 'j tadine' OR 'klarihist'/exp OR klarihist OR 'klinset'/exp OR klinset ²			
#18	laredine OR lergia OR lertamine OR lindine OR lisino OR lisono OR lobeta OR lodain OR lora-lich OR lora-tabs OR lorabasics OR loracert OR loraclar OR loraderm OR loradex OR loradin OR lora hist OR loralerg OR lorano OR lorano x OR lorastine OR loratadura OR loratan OR loratazine OR loratidin OR loratidine OR loraton OR loratrim OR loratyne OR loraxin OR loreen OR lorfast OR lori his OR lorin OR lorita OR lotadine OR lotarin OR lowadina OR mosedin OR noratin OR notamin OR onemin OR optimin OR polaratyne OR proactin OR pylor OR restamine OR ridamin OR rihest OR rinityn OR rityne OR roetra OR rotifar OR sensibit OR sohotin OR tidilor OR tirlor OR toradine OR velodan OR versal OR voratadine OR zeos ^{1,3} 'laredine'/exp OR laredine OR 'lergia'/exp OR lergia OR 'lertamine'/exp OR lertamine OR 'lindine'/exp OR lindine OR 'lisino'/exp OR lisino OR 'lisono'/exp OR lisono OR 'lobeta'/exp OR lobeta OR 'lodain'/exp OR lodain OR 'lora lich'/exp OR 'lora lich' OR 'lora tabs'/exp OR 'lora tabs' OR 'lorabasics'/exp OR lorabasics OR 'loracert'/exp OR loracert OR 'loraclar'/exp OR loraclar OR 'loraderm'/exp OR loraderm OR 'loradex'/exp OR loradex OR 'loradin'/exp OR loradin OR 'lora hist'/exp OR lora hist OR 'loralerg'/exp OR loralerg OR 'lorano'/exp OR lorano OR 'lorano x'/exp OR lorano x OR 'lorastine'/exp OR lorastine OR 'loratadura'/exp OR loratadura OR 'loratan'/exp OR loratan OR 'loratazine'/exp OR loratazine OR 'loratidin'/exp OR loratidin OR 'loratidine'/exp OR loratidine OR 'loraton'/exp OR loraton OR 'loratrim'/exp OR loratrim OR 'loratyne'/exp OR loratyne OR 'loraxin'/exp OR loraxin OR 'loreen'/exp OR loreen OR 'lorfast'/exp OR lorfast OR 'lori his'/exp OR lori his OR 'lorin'/exp OR lorin OR 'lorita'/exp OR lorita OR 'lotadine'/exp OR lotadine OR 'lotarin'/exp OR lotarin OR 'lowadina'/exp OR lowadina OR 'mosedin'/exp OR mosedin OR 'noratin'/exp OR noratin OR 'notamin'/exp OR notamin OR 'onemin'/exp OR onemin OR 'optimin'/exp OR optimin OR 'polaratyne'/exp OR polaratyne OR 'proactin'/exp OR proactin OR 'pylor'/exp OR pylor OR 'restamine'/exp OR restamine OR 'ridamin'/exp OR ridamin OR 'rihest'/exp OR rihest OR 'rinityn'/exp OR rinityn OR 'rityne'/exp OR rityne OR 'roetra'/exp OR roetra OR 'rotifar'/exp OR rotifar OR 'sensibit'/exp OR sensibit OR 'sohotin'/exp OR sohotin OR 'tidilor'/exp OR tidilor OR 'tirlor'/exp OR tirlor OR 'toradine'/exp OR toradine OR 'velodan'/exp OR velodan OR 'versal'/exp OR versal OR 'voratadine'/exp OR voratadine OR 'zeos'/exp OR zeos ²	348	5 793	49
#19	sch 29851 OR sch29851 OR sch-29851 ^{1,3} sch AND 29851 OR 'sch29851'/exp OR sch29851 OR 'sch 29851'/exp OR 'sch 29851' ²	1 222	4 587	9
#20	Wyeth Brand of Loratadine ^{1,3} wyeth AND brand AND of AND ('loratadine'/exp OR loratadine) ²	1 222	1	0
#21	4 (8 chloro 5, 6 dihydro 11h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridin 11 ylidene) 1 piperidinecarboxylic acid ethyl ester OR 8 chloro 11 (1 ethoxycarbonyl 4 piperidylidene) 6, 11 dihydro 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine OR 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (1 carboethoxy 4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine ¹ '4 (8 chloro 5, 6 dihydro 11h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridin 11 ylidene) 1 piperidinecarboxylic acid ethyl ester or 8 chloro 11 (1 ethoxycarbonyl 4 piperidylidene) 6, 11 dihydro 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine or 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (1 carboethoxy 4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine' ²	0	0	-
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21^{1,2} #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20³	239 642	6 105	654

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Razem (desloratadyna vs loratadyna)				
#23	#12 AND #22	1 225	831	117
#24	#5 AND #23	605	361	88
#25	#24*	387	36	-
#26	#25**	361	34	-
Komparator 2 – refundowana technologia opcjonalna (cetyryzyna)				
#27	cetirizine ^{1,3} 'cetirizine'/exp OR cetirizine ²	1 420	5 539	671
#28	acidrine OR adezio OR agelmin OR alercet OR alerid OR alerisin OR alertop OR alerviden OR aletir OR alled OR allertec OR alltec OR alzytec OR betarhin OR cerazine OR cerini OR cerotec OR cesta OR cetalog OR cethis OR cetimin OR cetin OR cetirax OR Ceterifug OR cetirin OR cetizin OR cetrimed OR cetrine OR cetrizet OR cetirizin OR cetymin OR cistamine OR deallergy OR falergi OR finalerg OR histazine OR histica OR incidal-od OR lergium OR nosemin OR nosmin OR ozen OR prixae OR razene OR reactine OR rhizin OR risima OR ryvel OR ryzen OR sancotec OR selitex OR setizin OR simtec OR sutac OR symitec OR terizin OR terzine OR vick-zyrt OR Voltric OR virlix OR zenriz OR zensil OR zeran OR zertine OR zetir OR zicet OR zinex OR zirtec OR zirtek OR zirtin OR zyllergy OR zymed OR zyrac OR zyrzine OR zyrcon OR zyrlex OR zyrtec OR zyrtek ^{1,3} 'acidrine'/exp OR acidrine OR 'adezio'/exp OR adezio OR 'agelmin'/exp OR agelmin OR 'alercet'/exp OR alercet OR 'alerid'/exp OR alerid OR 'alerisin'/exp OR alerisin OR 'alertop'/exp OR alertop OR 'alerviden'/exp OR alerviden OR 'aletir'/exp OR aletir OR 'alled'/exp OR alled OR 'allertec'/exp OR allertec OR 'alltec'/exp OR alltec OR 'alzytec'/exp OR alzytec OR 'betarhin'/exp OR betarhin OR 'cerazine'/exp OR cerazine OR 'cerini'/exp OR cerini OR 'cerotec'/exp OR cerotec OR 'cesta'/exp OR cesta OR 'cetalog'/exp OR cetalog OR 'cethis'/exp OR cethis OR 'cetimin'/exp OR cetimin OR 'cetin'/exp OR cetin OR 'cetirax'/exp OR cetirax OR ceterifug OR 'cetirin'/exp OR cetirin OR 'cetizin'/exp OR cetizin OR 'cetrimed'/exp OR cetrimed OR 'cetrine'/exp OR cetrine OR 'cetrizet'/exp OR cetrizet OR 'cetirizin'/exp OR cetirizin OR 'cetymin'/exp OR cetymin OR 'cistamine'/exp OR cistamine OR 'deallergy'/exp OR deallergy OR 'falergi'/exp OR falergi OR 'finalerg'/exp OR finalerg OR 'histazine'/exp OR histazine OR 'histica'/exp OR histica OR 'incidal od'/exp OR 'incidal od' OR 'lergium'/exp OR lergium OR 'nosemin'/exp OR nosemin OR 'nosmin'/exp OR nosmin OR 'ozen'/exp OR ozen OR 'priae'/exp OR prixae OR 'razene'/exp OR razene OR 'reactine'/exp OR reactine OR 'rhizin'/exp OR rhizin OR 'risima'/exp OR risima OR 'ryvel'/exp OR ryvel OR 'ryzen'/exp OR ryzen OR 'sancotec'/exp OR sancotec OR 'selitex'/exp OR selitex OR 'setizin'/exp OR setizin OR 'simtec'/exp OR simtec OR 'sutac'/exp OR sutac OR 'symitec'/exp OR symitec OR 'terizin'/exp OR terizin OR 'terzine'/exp OR terzine OR 'vick zyrt'/exp OR 'vick zyrt' OR voltric OR 'virlix'/exp OR virlix OR 'zenriz'/exp OR zenriz OR 'zensil'/exp OR zensil OR 'zeran'/exp OR zeran OR 'zertine'/exp OR zertine OR 'zetir'/exp OR zetir OR 'zicet'/exp OR zicet OR 'zinex'/exp OR zinex OR 'zirtec'/exp OR zirtec OR 'zirtek'/exp OR zirtek OR 'zirtin'/exp OR zirtin OR 'zyllergy'/exp OR zyllergy OR 'zymed'/exp OR zymed OR 'zyrac'/exp OR zyrac OR 'zyrzine'/exp OR zyrzine OR 'zyrcon'/exp OR zyrcon OR 'zyrlex'/exp OR zyrlex OR 'zyrtec'/exp OR zyrtec OR 'zyrtek'/exp OR zyrtek ²	6 949	15 847	190
#29	Cetirizin AL OR Cetirizin AZU OR Ceti TAD OR Ceti-Puren OR Cetiderm OR Cetidura OR Cetil von ct OR CetiLich OR Cetirigamma OR Cetirlan ^{1,3} cetirizin AND al OR cetirizin AND ('azu'/exp OR azu) OR ceti AND tad OR 'ceti puren' OR cetiderm OR cetidura OR cetil AND von AND ct OR cetilich OR cetirigamma OR cetirlan ²	1 420	0	0
#30	P-071 OR P 071 OR P071 ^{1,3} 'p 071'/exp OR 'p 071' OR p AND 071 OR p071 ²	1 497	4 812	230
#31	(2-(4-((4-Chlorophenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyl)ethoxy)acetic acid OR [2 [4 (4 chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyl] ethoxy] acetic acid OR [2 [4 (para chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyl] ethoxy] acetic acid OR [2 [4 [(4 chlorophenyl) phenylmethyl] 1 piperazinyl] ethoxy] acetic acid ¹ '(2-(4-((4-chlorophenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyl)ethoxy)acetic	0	0	-

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
	acid or [2 [4 (4 chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazynyl] ethoxy] acetic acid or [2 [4 (para chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazynyl] ethoxy] acetic acid or [2 [4 [(4 chlorophenyl) phenylmethyl] 1 piperazynyl] ethoxy] acetic acid' ²			
#32	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31^{1,2} #27 OR #28 OR #29 OR #30³	7 026	20 765	1 074
Razem (desloratadyna vs cetyryzyna)				
#33	#12 AND #32	332	749	24
#34	#5 AND #33	210	371	23
#35	#34*	105	34	-
#36	#35**	104	33	-
Komparator 3 – refundowana technologia opcjonalna (lewocetyryzyna)				
#37	levocetirizine ^{1,3} 'levocetirizine'/exp OR levocetirizine ²	265	1 043	146
#38	Xyzal OR Xusal ^{1,3} 'xyzal'/exp OR xyzal OR 'xusal'/exp OR xusal ²	265	1 009	6
#39	UCB brand of levocetirizine dihydrochloride ^{1,3} ucb AND brand AND of AND ('levocetirizine'/exp OR levocetirizine) AND dihydrochloride ²	265	0	0
#40	(2-(4-((R)-p-chloro-alpha-phenylbenzyl)-1-piperazynyl)ethoxy)acetic acid ^{1,3} '(2-(4-((r)-p-chloro-alpha-phenylbenzyl)-1-piperazynyl)ethoxy)acetic acid' ²	0	0	0
#41	#37 OR #38 OR #39 OR #40^{1,2,3}	265	1 044	147
Razem (desloratadyna vs lewocetyryzyna)				
#42	#12 AND #41	89	523	33
#43	#5 AND #42	61	286	27
#42	#43*	32	25	-
#45	#44**	32	25	-

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

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne stosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny, z których 7 dotyczyło zastosowania desloratadyny i lewocetyryzyny u pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a 3 kolejne przeprowadzone zostały w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Odnaleziono również 1 retrospektywne badanie kohortowe porównujące profil bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny. Nie odnaleziono żadnych artykułów referencyjnych dotyczących randomizowanych, jak i nierandomizowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do loratadyny lub cetyryzyny, stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki. Zidentyfikowano natomiast abstraktu dotyczący randomizowanego badania, w którym bezpośrednio porównywano wpływ desloratadyny oraz cetyryzyny na zmniejszenie nasilenia zmian

skórnych indukowanych bezpośrednim działaniem histaminy i specyficznego alergenu u pacjentów z atopią.

Ponadto, w odniesieniu do zastosowania technologii wnioskowanej u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zidentyfikowano 21 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania desloratadyny z placebo, 2 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania desloratadyny z feksofenadyną oraz 1 badanie RCT, bezpośrednio porównujące efekty kliniczne desloratadyny z bilastyną. W przypadku zastosowania desloratadyny u pacjentów z rozpoznaniem pokrzywki zidentyfikowano 5 randomizowanych badań, bezpośrednio porównujących efekty kliniczne desloratadyny z placebo oraz 1 badanie RCT, w którym bezpośrednio porównywano efekty zastosowania pojedynczych dawek desloratadyny, feksofenadyny i placebo.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, zidentyfikowano również badania o niższej wiarygodności tj. badania obserwacyjne, kohortowe lub bez grupy kontrolnej dotyczące stosowania desloratadyny w analizowanych wskazaniach klinicznych, a także randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne desloratadyny stosowanej w monoterapii i/lub w skojarzeniu z innymi lekami, takimi jak: pseudoefedryna oraz montelukast lub dipirydamol stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych odpowiednio z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Wyniki ww. badań uwzględnione zostały w ramach rozdziału z badaniami o niższej wiarygodności (dotyczy badań obserwacyjnych) lub w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania desloratadyny w analizowanych wskazaniach (dotyczy badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej).

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

18.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównanie pośrednie)

Loratadyna, cetyryzyna

Tabela 51. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla loratadyny i cetyryzyny stosowanych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR allergic rhinopathy OR rhinitis allergica ^{1,3} allergic AND ('rhinitis'/exp OR rhinitis) OR allergic AND rhinitides OR allergic AND ('rhinopathy'/exp OR rhinopathy) OR 'rhinitis'/exp OR rhinitis AND allergica ²	22 182	214	4 080
#2	hay fever OR hayfever OR pollen allergy OR pollinosis OR pollinoses ^{1,3} 'hay'/exp OR hay AND ('fever'/exp OR fever) OR 'hayfever'/exp OR hayfever OR 'pollen'/exp OR pollen AND ('allergy'/exp OR allergy) OR 'pollinosis'/exp OR pollinosis OR pollinoses ²	16 538	22 749	1 681
#3	urticaria ^{1,2,3}	17 256	31 930	1 081
#4	hives OR weal OR wheal OR whealing ^{1,3} 'hives'/exp OR hives OR 'weal'/exp OR weal OR 'wheal'/exp OR wheal OR 'whealing'/exp OR whealing ²	19 471	31 410	781
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4^{1,2,3}	43 808	55 329	6 149
Komparator 1 – refundowana technologia opcjonalna (loratadyna)				
#6	loratadine ^{1,3} 'loratadine'/exp OR loratadine ²	1 222	4 684	586
#7	aerotina OR alavert OR alerfast OR alernitis OR alertadin OR allerta OR allertyn OR allohex OR ambrace OR analergal OR anhissen OR anlos OR ardin OR bonalerg OR caradine OR carin OR clarium OR civeran OR clalodine OR claratyne OR clarid OR claritin OR claritine OR clarityn OR clarityne OR cronitin OR cronopen OR curyken OR demazin anti-allergy OR ezasmin OR ezede OR finska OR frenaler OR fristamin OR genadine OR halodin OR hislorex OR histalor OR histaloran OR j-tadine OR klarihist OR klinset ^{1,3} 'aerotina'/exp OR aerotina OR 'alavert'/exp OR alavert OR 'alerfast'/exp OR alerfast OR 'alernitis'/exp OR alernitis OR 'alertadin'/exp OR alertadin OR 'allerta'/exp OR allerta OR 'allertyn'/exp OR allertyn OR 'allohex'/exp OR allohex OR 'ambrace'/exp OR ambrace OR 'analergal'/exp OR analergal OR 'anhissen'/exp OR anhissen OR 'anlos'/exp OR anlos OR 'ardin'/exp OR ardin OR 'bonalerg'/exp OR bonalerg OR 'caradine'/exp OR caradine OR 'carin'/exp OR carin OR 'clarium'/exp OR clarium OR 'civeran'/exp OR civeran OR 'clalodine'/exp OR clalodine OR 'claratyne'/exp OR claratyne OR 'clarid'/exp OR clarid OR 'claritin'/exp OR claritin OR 'claritine'/exp OR claritine OR 'clarityn'/exp OR clarityn OR 'clarityne'/exp OR clarityne OR 'cronitin'/exp OR cronitin OR 'cronopen'/exp OR cronopen OR 'curyken'/exp OR curyken OR 'demazin'/exp OR demazin AND 'anti allergy' OR 'ezasmin'/exp OR ezasmin OR 'ezede'/exp OR ezede OR 'finska'/exp OR finska OR 'frenaler'/exp OR frenaler OR 'fristamin'/exp OR fristamin OR 'genadine'/exp OR genadine OR 'halodin'/exp OR halodin OR 'hislorex'/exp OR hislorex OR 'histalor'/exp OR histalor OR 'histaloran'/exp OR histaloran OR 'j tadine'/exp OR 'j tadine' OR 'klarihist'/exp OR klarihist OR 'klinset'/exp OR klinset ²	239 312	4 802	48
#8	laredine OR lergia OR lertamine OR lindine OR lisino OR lisono OR lobeta OR lodain OR lora-lich OR lora-tabs OR lorabasics OR loracert OR loraclar OR loraderm OR loradex OR loradin OR lorahist OR loralg OR lorano OR loranox OR lorastine OR loratadura OR loratan OR loratazine OR loratidin OR loratidine OR loraton OR loratrim OR loratyne OR loraxin OR loreen OR lorfast OR lorihis OR lorin OR lorita OR lotadine OR lotarin OR lowadina OR mosedin OR noratin OR notamin OR onemin OR optimin OR	348	5 793	49

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
	polaratyne OR proactin OR pylor OR restamine OR ridamin OR rihest OR rinityn OR rityne OR roleta OR rotifar OR sensibit OR sohotin OR tidilor OR tirlor OR toradine OR velodan OR versal OR voratadine OR zeos ^{1,3} 'laredine'/exp OR laredine OR 'lergia'/exp OR lergia OR 'lertamine'/exp OR lertamine OR 'lindine'/exp OR lindine OR 'lisino'/exp OR lisino OR 'lisono'/exp OR lisono OR 'lobeta'/exp OR lobeta OR 'lodain'/exp OR lodain OR 'lora lich'/exp OR 'lora lich' OR 'lora tabs'/exp OR 'lora tabs' OR 'lorabasics'/exp OR lorabasics OR 'loracert'/exp OR loracert OR 'loraclar'/exp OR loraclar OR 'loraderm'/exp OR loraderm OR 'loradex'/exp OR loradex OR 'loradin'/exp OR loradin OR 'lorahist'/exp OR lorahist OR 'loralerg'/exp OR loralerg OR 'lorano'/exp OR lorano OR 'loranox'/exp OR loranox OR 'lorastine'/exp OR lorastine OR 'loratadura'/exp OR loratadura OR 'loratan'/exp OR loratan OR 'loratazine'/exp OR loratazine OR 'loratidin'/exp OR loratidin OR 'loratidine'/exp OR loratidine OR 'loraton'/exp OR loraton OR 'loratrim'/exp OR loratrim OR 'loratyne'/exp OR loratyne OR 'loraxin'/exp OR loraxin OR 'loreen'/exp OR loreen OR 'lorfast'/exp OR lorfast OR 'lorihis'/exp OR lorihis OR 'lorin'/exp OR lorin OR 'lorita'/exp OR lorita OR 'lotadine'/exp OR lotadine OR 'lotarin'/exp OR lotarin OR 'lowadina'/exp OR lowadina OR 'mosedin'/exp OR mosedin OR 'noratin'/exp OR noratin OR 'notamin'/exp OR notamin OR 'onemin'/exp OR onemin OR 'optimin'/exp OR optimin OR 'polaratyne'/exp OR polaratyne OR 'proactin'/exp OR proactin OR 'pylor'/exp OR pylor OR 'restamine'/exp OR restamine OR 'ridamin'/exp OR ridamin OR 'rihest'/exp OR rihest OR 'rinityn'/exp OR rinityn OR 'rityne'/exp OR rityne OR 'roleta'/exp OR roleta OR 'rotifar'/exp OR rotifar OR 'sensibit'/exp OR sensibit OR 'sohotin'/exp OR sohotin OR 'tidilor'/exp OR tidilor OR 'tirlor'/exp OR tirlor OR 'toradine'/exp OR toradine OR 'velodan'/exp OR velodan OR 'versal'/exp OR versal OR 'voratadine'/exp OR voratadine OR 'zeos'/exp OR zeos ²			
#9	sch 29851 OR sch29851 OR sch-29851 ^{1,3} sch AND 29851 OR 'sch29851'/exp OR sch29851 OR 'sch 29851'/exp OR 'sch 29851' ²	1 222	4 587	9
#10	Wyeth Brand of Loratadine ^{1,3} wyeth AND brand AND of AND ('loratadine'/exp OR loratadine) ²	1 222	1	0
#11	4 (8 chloro 5, 6 dihydro 11h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridin 11 ylidene) 1 piperidinecarboxylic acid ethyl ester OR 8 chloro 11 (1 ethoxycarbonyl 4 piperidylidene) 6, 11 dihydro 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine OR 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (1 carboethoxy 4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine ¹ '4 (8 chloro 5, 6 dihydro 11h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridin 11 ylidene) 1 piperidinecarboxylic acid ethyl ester or 8 chloro 11 (1 ethoxycarbonyl 4 piperidylidene) 6, 11 dihydro 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine or 8 chloro 6, 11 dihydro 11 (1 carboethoxy 4 piperidylidene) 5h benzo [5, 6] cyclohepta [1, 2 b] pyridine' ²	0	0	-
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11^{1,2} #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10³	239 642	6 105	654
Razem (problem zdrowotny + loratadyna)				
#13	#5 AND #12	1 035	1 321	445
#14	#13*	487	209	-
#15	#14**	458	206	-
Komparator 2 – refundowana technologia opcjonalna (cetyryzyna)				
#16	cetirizine ^{1,3} 'cetirizine'/exp OR cetirizine ²	1 420	5 539	671
#17	acidrine OR adezio OR agelmin OR alercet OR alerid OR alerlisin OR alertop OR alerviden OR aletir OR alled OR allertec OR alltec OR alzytec OR betarhin OR cerazine OR cerini OR cerotec OR cesta OR cetalerg OR cethis OR cetimin OR cetin OR cetirax OR Ceterifug OR cetirin OR cetizin OR cetrimed OR cetrine OR cetrizet OR cetrizin OR cetymin OR cistamine OR dealergy OR falergi OR finallerg OR histazine OR histica OR incidal-od OR lergium OR nosemin OR nosmin OR ozen OR prixae OR razene OR reactine OR rhizin OR risima OR ryvel OR ryzen OR sancotec OR selitex OR setizin OR simtec OR sutac OR symitec OR terizin OR terzine OR vick-zyrt OR Voltric OR virlix OR zenriz OR zensil OR zeran OR	6 949	15 847	190

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
	zertine OR zetir OR zicet OR zinex OR zirtec OR zirtek OR zirtin OR zyllergy OR zymed OR zyrac OR yzazine OR zyrcon OR zyrlex OR zyrtec OR zyrtek ^{1,3} 'acidrine'/exp OR acidrine OR 'adezio'/exp OR adezio OR 'agelmin'/exp OR agelmin OR 'alercet'/exp OR alercet OR 'alerid'/exp OR alerid OR 'alerisin'/exp OR alerisin OR 'alertop'/exp OR alertop OR 'alerviden'/exp OR alerviden OR 'aletir'/exp OR aletir OR 'alled'/exp OR alled OR 'allertec'/exp OR allertec OR 'alltec'/exp OR alltec OR 'alzytec'/exp OR alzytec OR 'betarhin'/exp OR betarhin OR 'cerazine'/exp OR cerazine OR 'cerini'/exp OR cerini OR 'cerotec'/exp OR cerotec OR 'cesta'/exp OR cesta OR 'cetaleg'/exp OR cetaleg OR 'cethis'/exp OR cethis OR 'cetimin'/exp OR cetimin OR 'cetin'/exp OR cetin OR 'cetirax'/exp OR cetirax OR ceterifug OR 'cetirin'/exp OR cetirin OR 'cetizin'/exp OR cetizin OR 'cetrimed'/exp OR cetrimed OR 'cetrine'/exp OR cetrine OR 'cetrizet'/exp OR cetrizet OR 'cetrizin'/exp OR cetrizin OR 'cetymin'/exp OR cetymin OR 'cistamine'/exp OR cistamine OR 'deallergy'/exp OR deallergy OR 'falogi'/exp OR falogi OR 'finalleg'/exp OR finalleg OR 'histazine'/exp OR histazine OR 'histica'/exp OR histica OR 'incidal od'/exp OR 'incidal od' OR 'lergium'/exp OR lergium OR 'nosemin'/exp OR nosemin OR 'nosmin'/exp OR nosmin OR 'ozen'/exp OR ozen OR 'prixlae'/exp OR prixlae OR 'razene'/exp OR razene OR 'reactine'/exp OR reactine OR 'rhizin'/exp OR rhizin OR 'risima'/exp OR risima OR 'ryvel'/exp OR ryvel OR 'ryzen'/exp OR ryzen OR 'sancotec'/exp OR sancotec OR 'selitex'/exp OR selitex OR 'setizin'/exp OR setizin OR 'simtec'/exp OR simtec OR 'sutac'/exp OR sutac OR 'symitec'/exp OR symitec OR 'terizin'/exp OR terizin OR 'terzine'/exp OR terzine OR 'vick zyrt'/exp OR 'vick zyrt' OR voltric OR 'virlix'/exp OR virlix OR 'zenriz'/exp OR zenriz OR 'zensil'/exp OR zensil OR 'zeran'/exp OR zeran OR 'zertine'/exp OR zertine OR 'zetir'/exp OR zetir OR 'zicet'/exp OR zicet OR 'zinex'/exp OR zinex OR 'zirtec'/exp OR zirtec OR 'zirtek'/exp OR zirtek OR 'zirtin'/exp OR zirtin OR 'zyllergy'/exp OR zyllergy OR 'zymed'/exp OR zymed OR 'zyrac'/exp OR zyrac OR 'yzazine'/exp OR yzazine OR 'zyrcon'/exp OR zyrcon OR 'zyrlex'/exp OR zyrlex OR 'zyrtec'/exp OR zyrtec OR 'zyrtek'/exp OR zyrtek ²			
#18	Cetirizin AL OR Cetirizin AZU OR Ceti TAD OR Ceti-Puren OR Cetiderm OR Cetidura OR Cetil von ct OR CetiLich OR Cetirigamma OR Cetirlan ^{1,3} cetirizin AND al OR cetirizin AND ('azu'/exp OR azu) OR ceti AND tad OR 'ceti puren' OR cetiderm OR cetidura OR cetil AND von AND ct OR cetilich OR cetirigamma OR cetirlan ²	1 420	0	0
#19	P-071 OR P 071 OR P071 ^{1,3} 'p 071'/exp OR 'p 071' OR p AND 071 OR p071 ²	1 497	4 812	230
#20	(2-(4-((4-Chlorophenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyloxy)acetic acid OR [2 [4 (4 chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] ethoxy] acetic acid OR [2 [4 (para chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] ethoxy] acetic acid OR [2 [4 [(4 chlorophenyl) phenylmethyl] 1 piperazinyloxy] ethoxy] acetic acid ¹ '(2-(4-((4-chlorophenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyloxy)acetic acid OR [2 [4 (4 chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] ethoxy] acetic acid OR [2 [4 (para chloro alpha phenylbenzyl) 1 piperazinyloxy] ethoxy] acetic acid OR [2 [4 [(4 chlorophenyl) phenylmethyl] 1 piperazinyloxy] ethoxy] acetic acid' ²	0	0	-
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 ^{1,2} #16 OR #17 OR #18 OR #19 ³	7 026	20 765	1 074
Razem (problem zdrowotny + cetyryzyna)				
#22	#5 AND #21	738	1 871	468
#23	#22*	467	266	-
#24	#23**	448	261	-

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

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne zastosowania loratadyny w

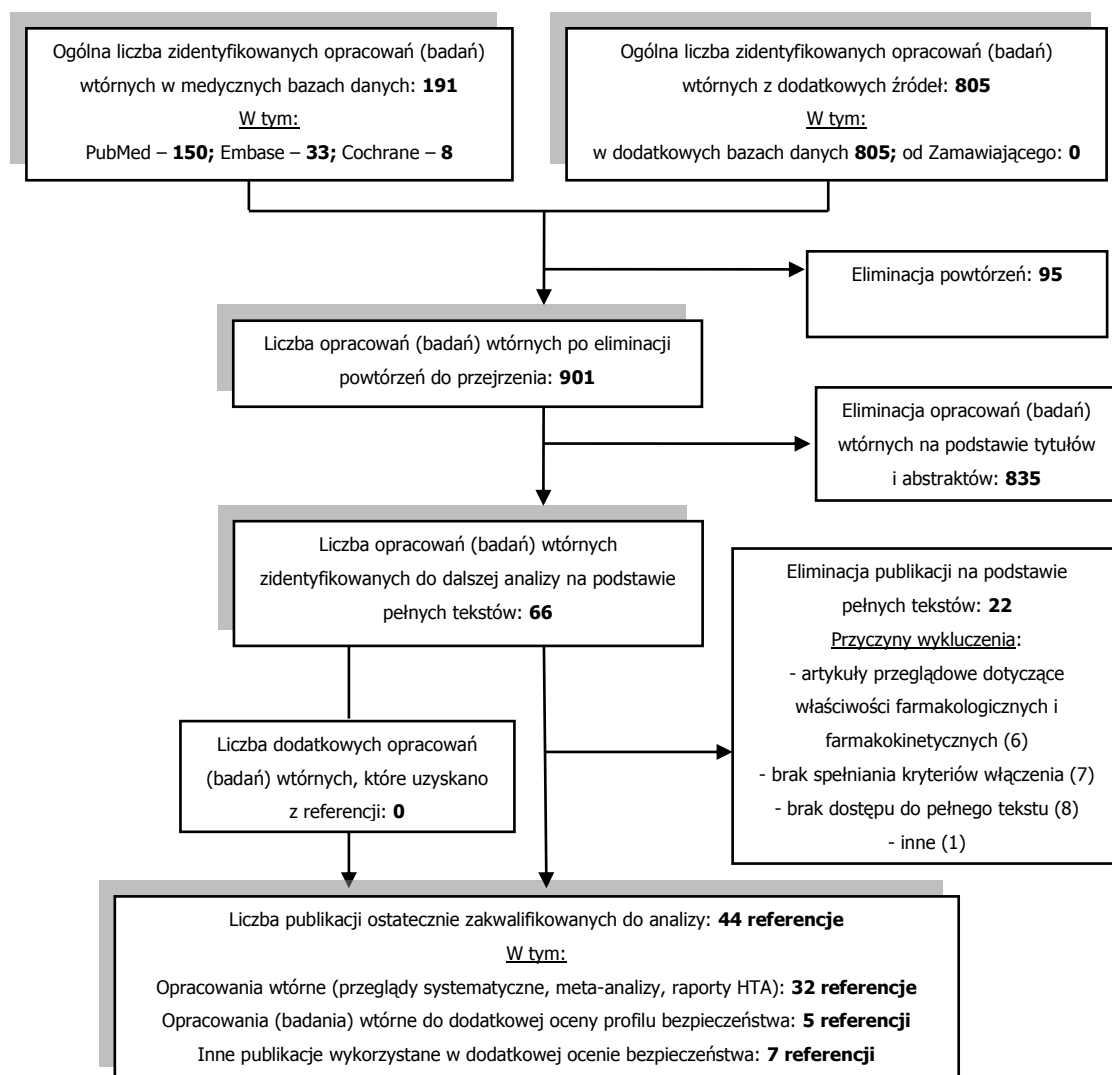
bezpośrednim porównaniu do: placebo, lewocetyryzyny oraz feksofenadyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, a także w porównaniu do placebo oraz lewocetyryzyny w przypadku łagodzenia objawów związanych z przewlekłą pokrzywką, czyli badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego z technologią wnioskowaną w analizowanych wskazaniach.

Zidentyfikowano również randomizowane badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa cetyryzyny względem: placebo, feksofenadyny oraz bilastyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, potencjalnie przydatne do porównania pośredniego z technologią wnioskowaną w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono także randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne cetyryzyny w bezpośrednim porównaniu do placebo, potencjalnie przydatne do porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką.

18.1.4. Wyniki przeszukiwania medycznych baz danych

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

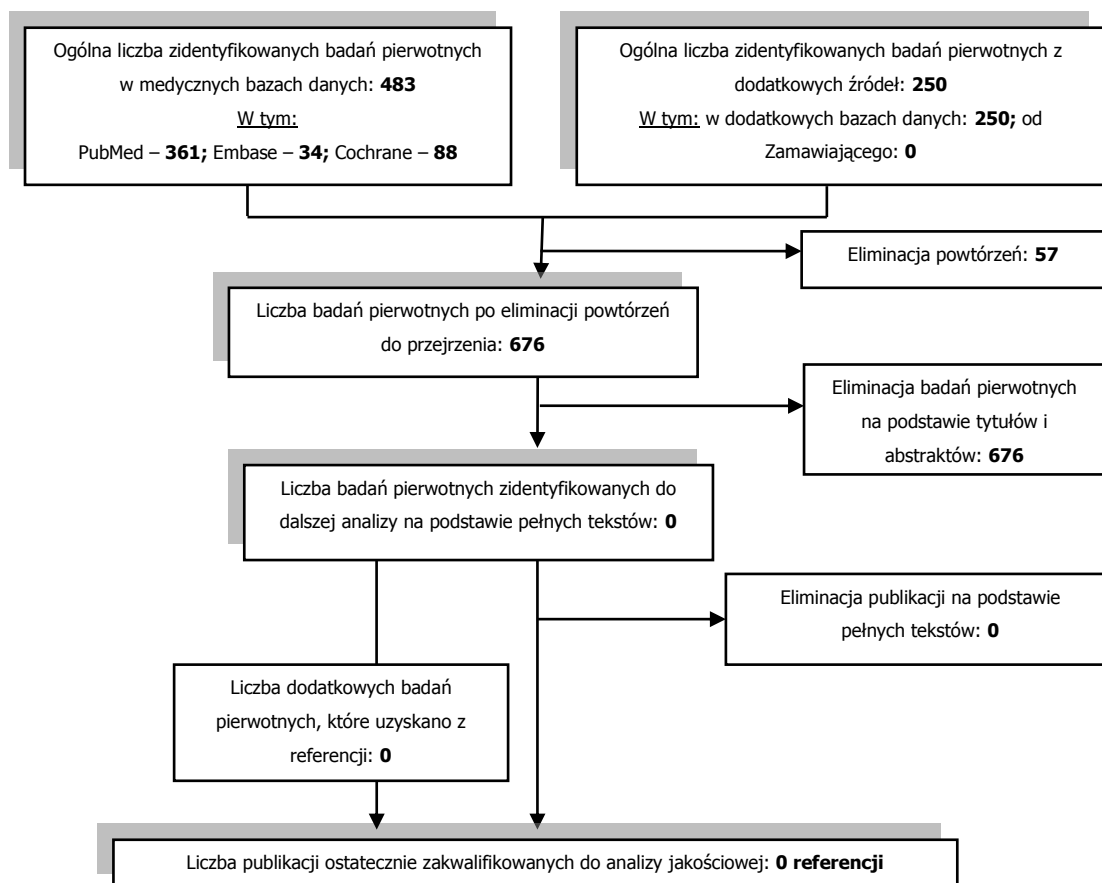
Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z PRISMA) dotyczące wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane*), w którym zawierały się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (powtarzające się tytuły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



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

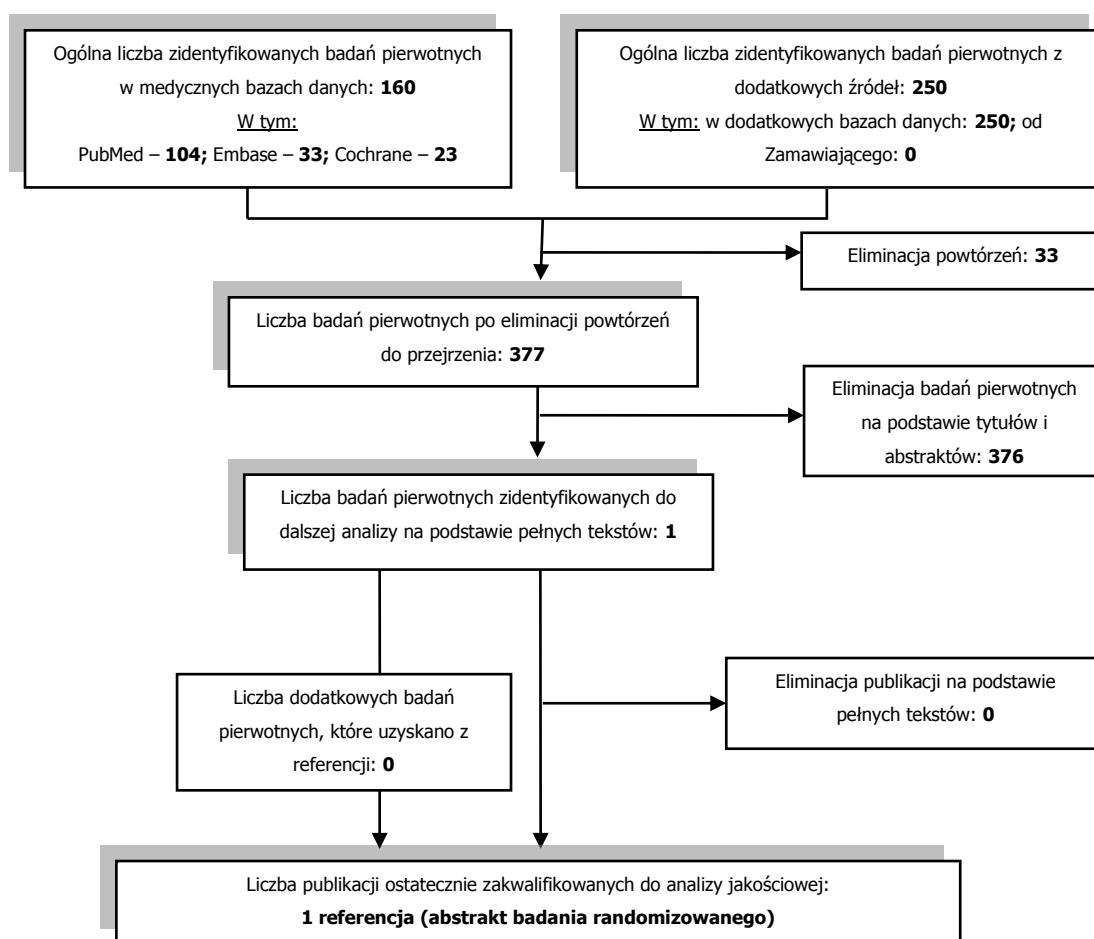
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 32 opracowania (badania) wtórne, z których: 11 dotyczyło zastosowania desloratadyny i innych leków przeciwhistaminowych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [115]-[125], 8 badań dotyczyło zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w leczeniu pokrzywki [126]-[133], a 13 publikacji odnosiło się do ogólnych efektów działania desloratadyny i innych leków przeciwhistaminowych w chorobach alergicznych i ich skuteczności u pacjentów z atopią [134]-[146]. W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono ogółem 12 referencji: informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa® [96], Charakterystyki Produktu Leczniczego Aerius® [97], streszczenie EPAR dla produktu leczniczego

Aerius® [98], informacje odnalezione na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (FDA) [99]-[101], *Health Canada* [102], a także wyniki i wnioski z opracowań (badań) wtórnych dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny [110]-[114].



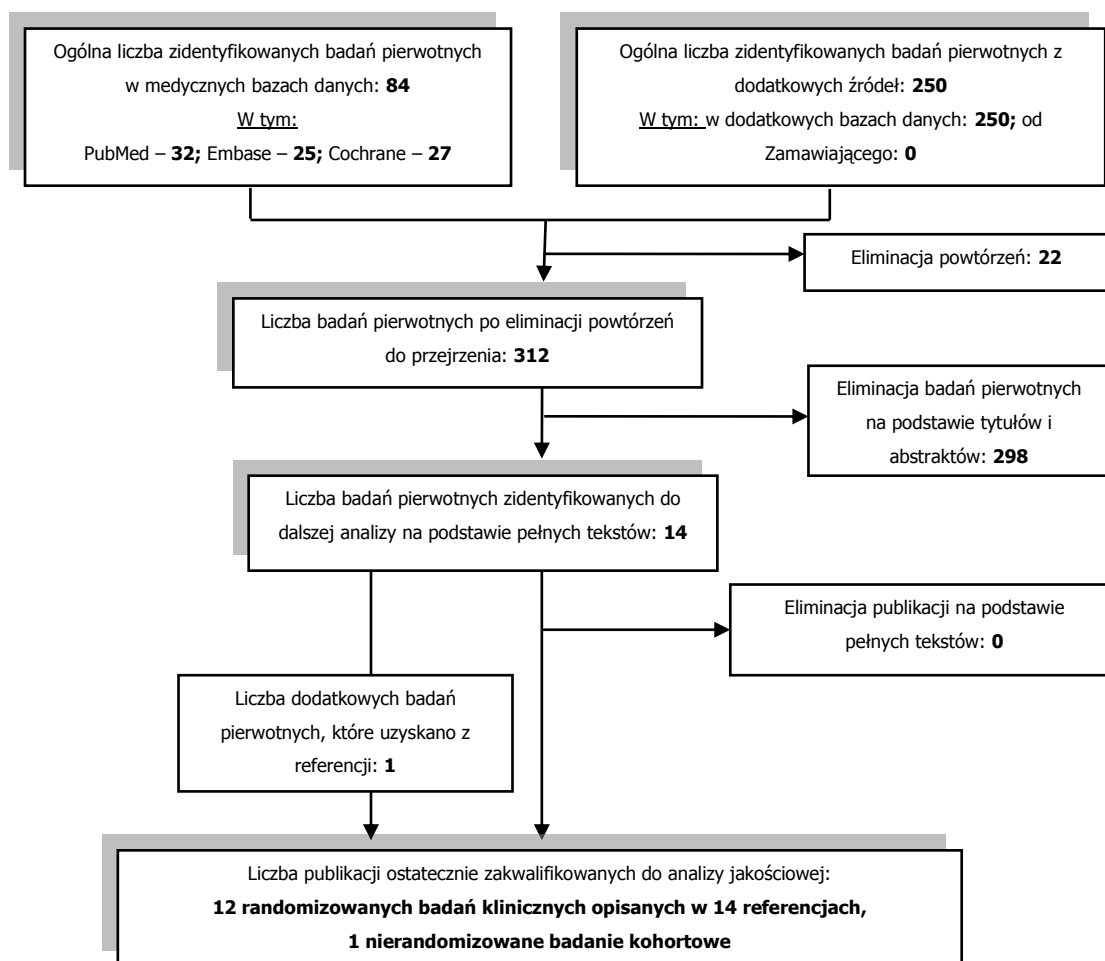
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu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

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



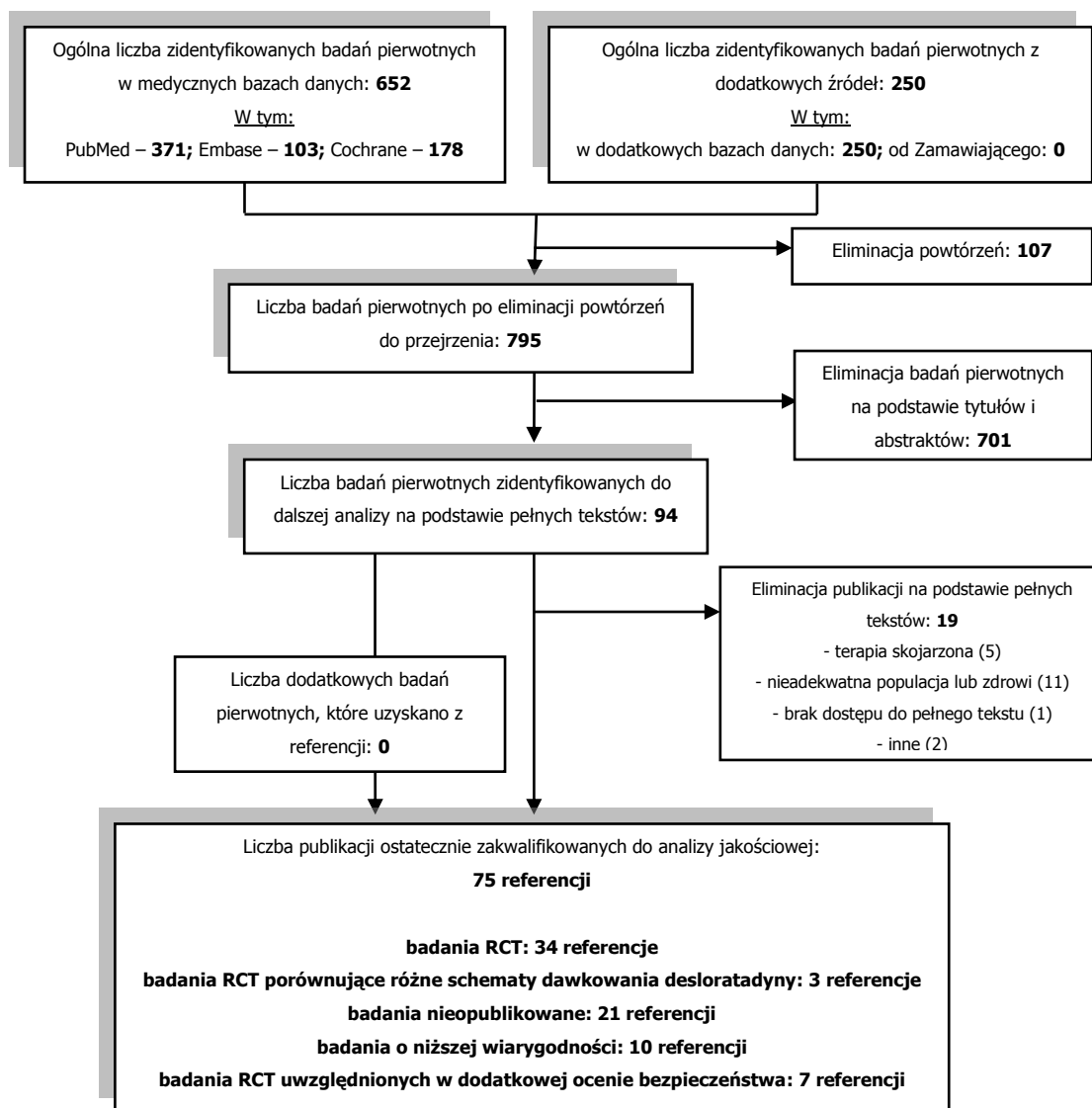
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką w bezpośrednim porównaniu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

Przeprowadzone przeszukiwanie medycznych baz danych nie przyniosło rezultatów w postaci odnalezienia randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną desloratadyny z cetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Zidentyfikowano natomiast 1 badanie kliniczne dostępne jedynie w postaci abstraktu, w którym bezpośrednio porównywano wpływ desloratadyny oraz cetyryzyny na zmniejszenie nasilenia zmian skórnych indukowanych bezpośrednim działaniem histaminy i specyficznego alergenu u pacjentów z atopią (ogółem) [9].



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

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 10 randomizowanych badań klinicznych ([1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [10], [11]-[12], [13]) oraz 1 retrospektywne badanie kohortowe [8], w których oceniano efekty kliniczne stosowania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką. Zidentyfikowano także 2 randomizowane badania kliniczne oceniające wpływ desloratadyny oraz lewocetyryzyny na zmniejszenie nasilenia alergicznych zmian skórnych u pacjentów z atopią (ogółem) [14], [15]-[16].

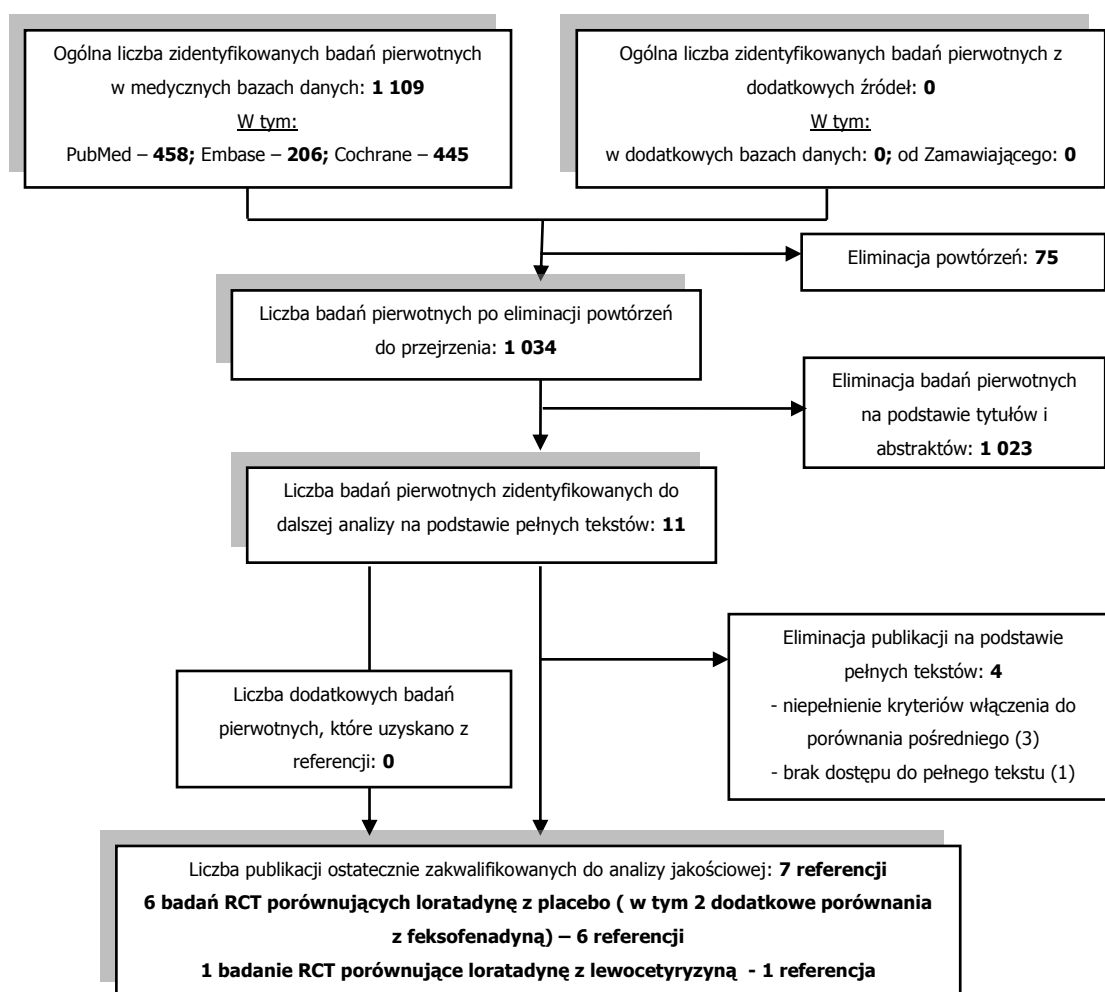


Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono: 27 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę z placebo (16 badań dotyczących zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa opisanych w 17 referencjach: [3], [17]-[18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], 5 badań dotyczących łagodzenia objawów związanych z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej opisanych w 6 referencjach: [5], [33]-[35], [36], [37], [38] oraz 6 badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną opisanych w 7 referencjach: [39], [40], [41]-[42], [43], [44], [45]). Dodatkowo w ramach ww. badań klinicznych zidentyfikowano 2 dodatkowe porównania desloratadyny z feksofenadyną [30], [44] oraz 1 dodatkowe porównanie z bilastyną [31].

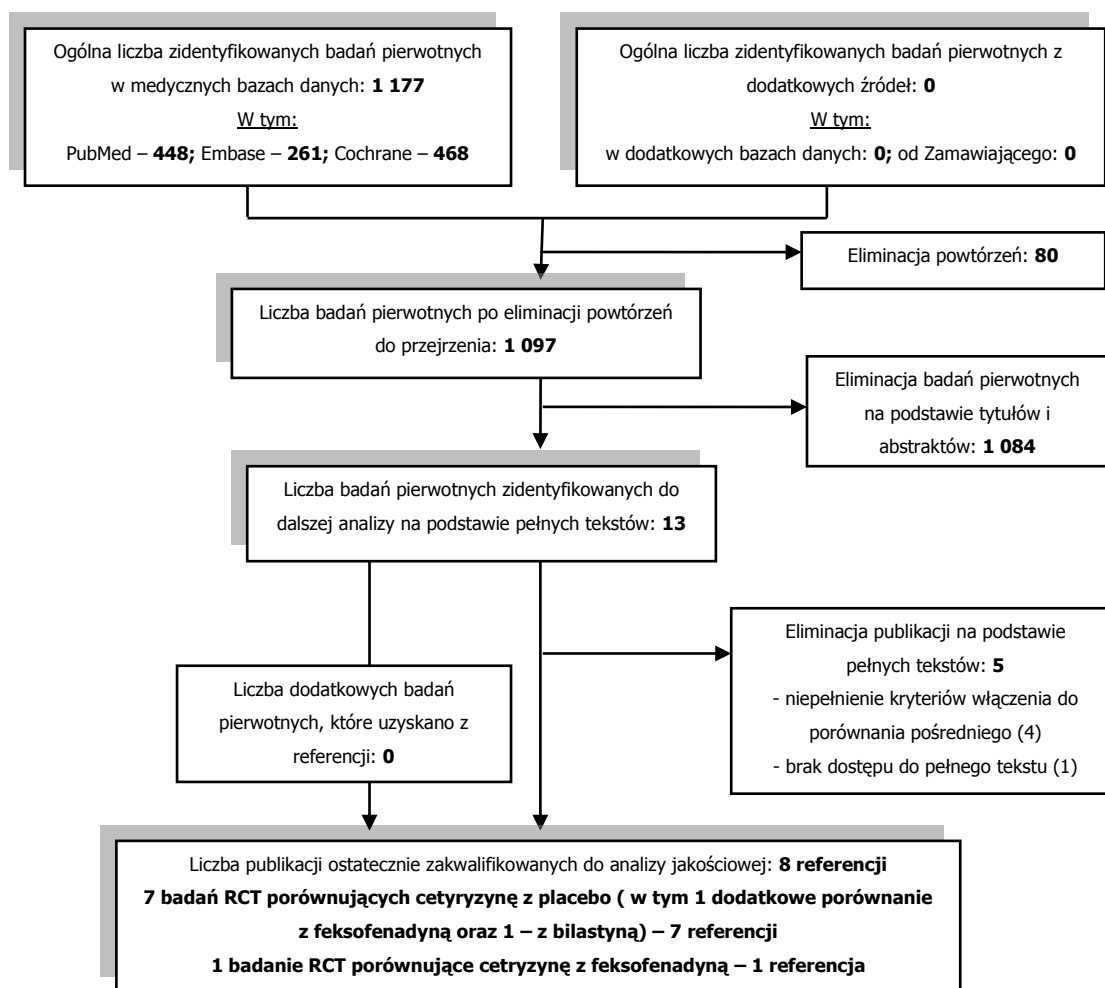
Odnaleziono także 1 odrębne badanie kliniczne, w którym porównywano desloratadynę i feksofenadynę, a placebo stosowano w okresie wymywania [46]. Zidentyfikowane, randomizowane badania kliniczne będą potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego efektów klinicznych desloratadyny z loratadyną lub cetyryzyną za pomocą wspólnego komparatora.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono ponadto, 2 randomizowane badania, w których oceniano efekty kliniczne stosowania desloratadyny podawanej w różnych schematach [62], [63]-[64]. Dodatkowo odnaleziono 10 badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką [86]-[95]. Na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 21 nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w analizowanych wskazaniach, których charakterystykę również przedstawiono w niniejszym opracowaniu [65]-[85]. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania desloratadyny uwzględniono także wyniki 7 randomizowanych badań klinicznych, które nie spełniały ścisłych kryteriów włączenia do bieżącej analizy klinicznej [103]-[109].



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

W wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny z loratadyną w analizowanych wskazaniach zidentyfikowano łącznie 6 randomizowanych badań klinicznych porównujących loratadynę z placebo [47], [48], [49], [50], [51], [52], w tym także 2 porównania loratadyny z feksofenadyną [50], [51]. Odnaleziono także 1 badanie kliniczne, w którym porównywano efekty kliniczne stosowania loratadyny z lewocetyryzyną potencjalnie przydatne do porównania pośredniego za pomocą wspólnego komparatora [53].



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

Ponowne przeszukiwanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny z cetyryzyną w analizowanych wskazaniach pozwoliło na odnalezienie 7 randomizowanych badań porównujących efekty kliniczne stosowania cetyryzyny względem placebo [54], [55], [56], [57], [59], [60], [61], w tym także 1 dodatkowe porównanie cetyryzyny z feksofenadyną [57] oraz 1 - względem bilastyny [56]. Odnaleziono także 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania cetyryzyny z feksofenadyną i potencjalnie przydatne do porównania pośredniego [58].

18.2. Tabela z zestawieniem publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania desloratadyny (tabletki) w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki oraz dodatkowo zidentyfikowane badania umożliwiające bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej i komparatorów w populacji z atopią (ogółem).

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

- stosowano w populacji dzieci (poniżej 12 roku życia),
- stosowano u zdrowych ochotników.
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych,
- stosowano w skojarzeniu z innymi lekami,
- stosowano u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i współistniejącą astmą oskrzelową,
- oceniano pod kątem właściwości farmakokinetycznych,
- oceniano inne od istotnych klinicznie punktów końcowych lub surogaty niemające udokumentowanego związku z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

Spśród opracowań (badań) wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego.

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

Tabela 52. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących desloratadyny stosowanej w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania pierwotne, w których oceniano desloratadynę w skojarzeniu z innymi lekami	Nettis 2006 [155], Ciebiada 2006 [188], Ciebiada 2008 [189], Ciebiada 2011, [190], Moskovljevic 2010 [191].
Badania pierwotne, w których oceniano zastosowanie desloratadyny w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ze współistniejącą astmą oskrzelową	Baena-Cagnani 2001 [164], Reinartz 2005 [165], Purohit 2007 [166], Berger 2002 [169], Majnra 2009 [192].
Badania pierwotne przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników	Kruszewski 2006 [153], Kłos 2006 [154], Nicholson 2003 [157], Schaff 2002 [171], [185], [186].
Opracowania (badania) wtórne tj. przeglądy systematyczne, meta-analizy, a także opracowania przeglądowe niespełniające kryteriów włączenia (np. nie uwzględniono analizowanej interwencji, forma odpowiedzi na opublikowany artykuł [<i>letter to the editor</i>])	Greisner 2004 [147], Golightly 2005 [148], Wedi 2005 [149], See 2003 [150], Kruszewski 2007 [174], Blaiss 2006 [177], Shedden 2006 [187].
Opracowania poglądowe, w których opisano właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne desloratadyny	DuBuske 2002 [151], Ring 2002 [152], Kreutner 2006 [156], Bonini 2001 [163], Agrawal 2004 [175], Sadowska-Woda 2010 [176].
Badania pierwotne odnalezione do celów porównania pośredniego; niespełnienie założonych kryteriów włączenia do porównania pośredniego z desloratadyną	Garg 2007 [158], Day 2001 [159], Horak 2010 [160], Stübner 2004 [161], Meltzer 1996 [162].

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Brak dostępu do pełnego tekstu	You 2008 [167], Li 2008 [168], Nunes 2000 [178], Monroe 1988 [179], Prenner [180], Monroe 2002 [181], Belsito 2010 [182], Gillman 2009 [183], Agrawal 2001 [184].
Inne przyczyny	Dizdar 2007 [170] (populacja pediatryczna, brak grupy kontrolnej), Blaiss 2004 [172] (opracowanie przeglądowe dotyczące strategii leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku szkolnym), Kakumanu 2002 [173] (ocena wpływu niedrożności nosa na jakość snu i senność w ciągu dnia).

18.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

18.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitaxa® (desloratadyna)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Hitaxa® (desloratadyna) firmy Adamed Sp. z o.o. [96].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe – antagoniści receptora H1.

Kod ATC: R06A X27.

Mechanizm działania:

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

Postać farmaceutyczna:

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Ceglastoczerwone, okrągłe, płaskie tabletki o wymiarach 8,1 mm x 3,2 mm, ze ściętymi brzegami, z wytłoczeniem „5”.

Wskazania do stosowania:

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

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i więcej): jedną 5 mg tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu Hitaxa umieścić w jamie ustnej raz na dobę w celu złagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w tym okresowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa) i pokrzywką.

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

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występują krócej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż przez 4 tygodnie) należy leczyć biorąc pod uwagę ocenę historii choroby pacjenta. Leczenie

można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić w momencie ich ponownego wystąpienia. W przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (objawy występują przez 4 lub więcej dni w tygodniu i przez dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie narażenia na alergen.

Dawka może być przyjmowana niezależnie od posiłku.

Przeciwwskazania:

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

Działania niepożądane:

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

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: brak danych.

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

18.3.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Claritine® (loratadyna)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Claritine® (loratadyna) firmy Schering-Plough Europe [193].

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe – antagoniści receptora H1.

Kod ATC: R06A X13.

Mechanizm działania:

Loratadyna jest trójpierścieniowym lekiem przeciwhistaminowym, selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. W zalecanych dawkach loratadyna nie wykazuje ośrodkowego działania sedatywnego czy przeciwholinergicznego u większości populacji. Loratadyna nie wykazuje znaczącego wpływu na receptory H2. Nie ma wpływu na wychwytywanie norepinefryny i praktycznie nie wywiera wpływu na czynność układu sercowo-naczyniowego i na aktywność układu bodźcotwórczego serca.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka.

Wskazania do stosowania:

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

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 10 mg (1 tabletka) raz na dobę.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat: Masa ciała większa niż 30 kg: 10 mg (1 tabletka) raz na dobę. Nie jest wskazane stosowanie tabletek (10 mg) u dzieci, których masa ciała jest mniejsza niż 30 kg. U tych dzieci można stosować Claritine w postaci syropu. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

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

Preparat można przyjmować niezależnie od posiłków.

Przeciwwskazania:

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

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 12 lat obserwowano następujące działania niepożądane w porównaniu z placebo: ból głowy (2,7%), nerwowość (2,3%) i zmęczenie (1%). W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów i młodzieży, w zakresie wskazań obejmującym alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, po podaniu zalecanej dawki 10 mg na dobę, u 2% pacjentów obserwowano działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, w porównaniu do placebo, należą: senność (1,2%), ból głowy (0,6%), zwiększenie apetytu (0,5%) i bezsenność (0,1%).

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

Tabela 53. Działania niepożądane, jakie bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu Claritine® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [193].

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

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1996/Z, R/1215.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
04.07.1991 r., 29.04.1999 r., 28.06.2004 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki produktu leczniczego: 10.06.2009 r.

18.3.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zyrtec® (cetyryzyna)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zyrtec® (cetyryzyna) firmy VEDIM Sp. z o.o. [194].

Grupa farmakoterapeutyczna: Pochodne piperazyny.

Kod ATC: R06A E07.

Mechanizm działania:

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

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane.

Biała, podłużna tabletką powlekana z rowkiem dzielącym i logo Y-Y. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

Wskazania do stosowania:

U dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych:

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

Dawkowanie i sposób podawania:

Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat: 5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki dwa razy na dobę).

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 10 mg (1 tabletką) raz na dobę.

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

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

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

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

Tabletki należy połykać popijając szklanką płynu.

Przeciwwskazania:

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

Działania niepożądane:

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

wątrobowych i ze zwiększonym stężeniem bilirubiny. W większości przypadków ustępowały one po przerwaniu przyjmowania cetyryzyny.

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

Tabela 54. Działania niepożądane, jakie obserwowano po wprowadzeniu preparatu Zyrtec® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [194].

Układ	Bardzo często, często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	-	trombocytopenia	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	reakcje nadwrażliwości	wstrząs anafilaktyczny	-
Zaburzenia psychiczne	-	pobudzenie	zachowanie agresywne, splątanie, depresja, omamy, bezsenność	tiki	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	parestezja	drgawki	zaburzenia smaku, omdlenie, drżenie, dystonia, dyskineza	amnezja, osłabienie pamięci
Zaburzenia oka	-	-	-	zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie	-
Zaburzenia serca	-	-	tachykardia	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	biegunka	-	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	nieprawidłowa czynność wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, GGTP i zwiększone stężenie bilirubiny)	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	świąd, wysypka	pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, wysypka polekowa	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	-	bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, mimowolne oddawanie moczu	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	osłabienie, złe samopoczucie	obrzęki	-	-
Badania diagnostyczne	-	-	zwiększenie masy ciała	-	-

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/1846.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
15.02.1989 r.

18.3.4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyzal® (lewocetyryzna)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xyzal® (lewocetyryzna) firmy VEDIM Sp. z o.o. [195].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny
Kod ATC: R06A E09.

Mechanizm działania:

Lewocetyryzna, (R)-enancjomer cetyryzyny jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzna ma duże powinowactwo do receptorów H1 u ludzi. Lewocetyryzna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzna. Po 4 godzinach od jednorazowego podania stwierdzono zablokowanie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%. Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie dawki lewocetyryzyny równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane z logo Y na jednej stronie.

Wskazania do stosowania:

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

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej: Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletka powlekana).

Osoby w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku z umiarkowanymi do ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletka powlekana).

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie jest możliwe dostosowanie dawki leku w postaci tabletek powlekanych. Zaleca się stosowanie produktów lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

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

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

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykając w całości i popijając płynem. Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Zaleca się przyjmowanie dawki raz na dobę.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na lewocetyryzynę, inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/minutę,
- produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat wystąpiło, co najmniej jedno działanie niepożądane u 15,1% pacjentów w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg, w porównaniu z 11,3% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu zdarzeń niepożądanych, wynosił 1% (9/935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

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

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

Tabela 55. Działania niepożądane, jakie bardzo rzadko obserwowano po wprowadzeniu preparatu Xyzal® na rynek; na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [195].

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

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11895.

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

28.10.2005 r., 21.08.2009 r.

18.4. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego i/lub meta-analizy

18.4.1. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną lub cetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa

W trakcie przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną lub cetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Odnaleziono:

- 16 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę z placebo [3], [17]-[18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32],
- 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące loratadynę z placebo [48], [49], [50], [51],
- 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące cetyryzynę z placebo [54], [55], [56], [57],
- 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące desloratadynę z feksofenadyną [30], [46],
- 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące loratadynę z feksofenadyną [50], [51],
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące cetyryzynę z feksofenadyną [57],
- 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące desloratadynę z bilastyną [31],
- 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące cetyryzynę z bilastyną [56].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych badań RCT.

Tabela 56. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny, loratadyny oraz cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Desloratadyna vs placebo (badanie RCT)						
Ciprandi et al. 2004 [3]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z okresowym (sezonowym) zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat, z objawami nosowymi od co najmniej 2 tygodni. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=10). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=10).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS, zmiany przepływu nosowego (rynomanometria), zmiany stężenia markerów reakcji alergicznej w wydzielinie nosa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	3
Bousquet et al., 2009 [17], NCT00406783 [18]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, rozpoznany od ≥ 2 lat (zgodnie z wytycznymi ARIA). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=276). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=271).	zmiany nasilenia 5 objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika T5SS (ang. <i>total symptom score</i>) w czasie ostatnich 24 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), odpowiedź na leczenie, zmiany nasilenia objawów w skali VAS, ocena jakości życia.	<u>Okres leczenia:</u> 15 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 15 dni.	4
Meltzer et al., 2006 [19]	Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku od 18 do 60 lat z objawowym, okresowym (sezonowym) zapaleniem błony śluzowej nosa o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=108). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=110).	zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), zmiany przepływu nosowego - rynomanometria, ocena jakości życia w skali RQLQ.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	3
Meltzer et al., 2001 [20]	Abstrakt dotyczący badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzonego w 2 różnych okresach: w sezonie wiosennym oraz jesiennym. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym nieżytem nosa rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: na	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=172). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=174).	zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	brak możliwości oceny (brak dostępu do pełnego tekstu)
Cyr et al., 2005 [21]	Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa rozpoznany od ≥ 2 lat (pyłek ambrozji). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 20 mg/dobę (n=22). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=23).	zmiany stężenia eozynofili i bazozyli oraz molekularnych markerów reakcji alergicznych (cytokin) we krwi obwodowej.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	2
Satish et al., 2004 [22]	Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 18-48 lat z okresowym (okresowym) zapaleniem błony śluzowej nosa o ciężkim nasileniu, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=276). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=271).	wpływ objawów choroby oraz zastosowanego leczenia na funkcjonowanie psychofizyczne oraz funkcje poznawcze pacjentów.	<u>Okres leczenia:</u> brak dokładnych danych. <u>Okres obserwacji:</u> wiosenny oraz jesienny okres pylenia.	4

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



Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Pradalier et al., 2007 [23]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=234). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=249).	ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	3
Salmun et al., 2002 [24]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat (pyłki traw, drzew). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 2,5; 5; 7,5; 10 lub 20 mg/dobę (5 mg/dobę, n=172). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=174).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach rannych, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	4
Horak et al., 2003 [25]	Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat, o łagodnym nasileniu niedrożności nosa (lub braku tego objawu), odpowiadający na leczenie lekami przeciwhistaminowymi, poddani 6-godzinnej, kontrolowanej ekspozycji na działanie alergenów (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=43). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=43).	zmiany nasilenia niedrożności nosa, analiza przepływu nosowego, nasilenie sekrecji wydzieliny błony śluzowej nosa, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień. <u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień (10 dni okresu wymywania).	3
Horak et al., 2002 [26]	Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, o łagodnym nasileniu niedrożności nosa (lub braku tego objawu), rozpoznany od ≥ 2 lat, odpowiadający na leczenie lekami przeciwhistaminowymi, poddani 6-godzinnej, kontrolowanej ekspozycji na działanie alergenów (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=46). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=46).	zmiany nasilenia niedrożności nosa, analiza przepływu nosowego.	<u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień. <u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień (+ 10 dni okresu wymywania).	3
Nayak et al., 2001 [27]	Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=172). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=174).	zmiany nasilenia niedrożności nosa, zmiany nasilenia innych objawów alergicznych; nosowych i ocznych, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	3
Demoly et al., 2009 [28]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat (pyłek cyprysu). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=113). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=111).	ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiana przepływu nosowego, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Raphael et al., 2006 [29]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-65 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (pyłki roślin zielnych). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana</u> : desloratadyna 5 mg/dobę (n=43). <u>Grupa kontrolna</u> : placebo (n=43).	zmiany nasilenia objawów nosowych ocenianych za pomocą wskaźnika TNSS oraz objawów ogólnych w skali TSS w czasie 24 godzin, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : 1 tydzień. <u>Okres obserwacji</u> : 1 tydzień w sezonie jesiennym.	5
Berger et al., 2006 [30]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT/ PPA dla określonych punktów końcowych	<u>Grupa badana</u> : desloratadyna 5 mg/dobę (n=290). <u>Grupa kontrolna</u> : placebo (n=144).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach rannych, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : 15 dni. <u>Okres obserwacji</u> : 15 dni.	5
Bachert et al., 2009 [31]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-70 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana</u> : desloratadyna 5 mg/dobę (n=242). <u>Grupa kontrolna</u> : placebo (n=245).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji</u> : 2 tygodnie.	5
Dumitru et al., 2011 [32]	Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, ale bez objawów nosowych w momencie włączenia, poddani donosowej prowokacji roztworem alergenu (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana</u> : desloratadyna 5 mg/dobę (n=18). <u>Grupa kontrolna</u> : placebo (n=18).	zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniane w skali VAS, analiza przepływu nosowego, zmiany stężenia mediatorów reakcji alergicznej w wydzielinie nosowej, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : 5 dni. <u>Okres obserwacji</u> : 5 dni.	4
Loratadyna vs placebo (badania RCT)						
Del Carpio et al., 1989 [48]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 14 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana</u> : loratadyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna</u> : placebo (n=102).	zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS oraz objawów nosowych i ocznych, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji</u> : 2 tygodnie.	4
Hong, 1988 [49]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, określonym jako katar sienny (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana</u> : loratadyna 10 mg/dobę (n=22). <u>Grupa kontrolna</u> : placebo (n=21).	czas rozpoczęcia działania przeciwhistaminowego, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji</u> : 2 tygodnie.	3
Kaiser et al., 2009 [50]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.	Pacjenci w wieku 12-60 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2	<u>Grupa badana</u> : loratadyna 10 mg/dobę (n=357). <u>Grupa kontrolna</u> : placebo (n=119).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych/wieczornych w dniu 2. oraz 3., profil	<u>Okres leczenia</u> : 1 tydzień. <u>Okres obserwacji</u> : 1 tydzień.	4

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	lat. Analizowana populacja: analiza <i>post-hoc</i> .		bezpieczeństwa.		
Van Cauwenberge et al., 2000 [51]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-75 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥2 lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=328). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=225).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych/wieczornych, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.	3
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs loratadyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - placebo						
desloratadyna vs loratadyna	<p>Na wstępie z porównania pośredniego wykluczono badanie [20], które opisano jedynie w formie abstraktu (nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowej). Po przeanalizowaniu charakterystyki badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną przez wspólny komparator (placebo) zaobserwowano, że okres leczenia i obserwacji, dla którego istnieje potencjalna możliwość przeprowadzenia takiego porównania wynosi 1 lub 2-3 tygodnie. W związku z powyższym jako badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego wykluczono referencje: [21], [22], [32], w których oba okresy były odmienne (4 tygodnie [21], brak informacji o okresie leczenia a okres obserwacji dotyczył wiosenno-jesiennego okresu pylenia [22], 5 dni [32]). Dodatkowo w badaniu [21] zastosowano inną dawkę desloratadyny (20 mg/dobę) w porównaniu do pozostałych badań porównujących desloratadynę z placebo (5 mg/dobę). Ponadto, wykluczono również badania [25], [26], w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej przez 1 tydzień w warunkach kontrolowanej ekspozycji na alergeny. Z grona badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego wykluczono również badania [29] (desloratadyna vs placebo) i [50] (loratadyna vs placebo). Pomimo identycznego okresu leczenia i obserwacji (1 tydzień) oraz analizie tego samego punktu końcowego zmiany nasilenia ośmiu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa uwzględnienie tych badań w opinii analityków jest przeciwwskazane ze względu na fakt, iż badanie [29] stanowi analizę post-hoc, natomiast w badaniu [50] podano zmiany wartości wskaźnika TSS oraz TNSS (łączna ocena nasilenia poszczególnych objawów) w 2. oraz 3. dniu leczenia względem wartości wyjściowych. Ponadto, ze względu na brak analizy identycznych punktów końcowych (lub identycznie definiowanych) względem pozostałych badań z porównania pośredniego wykluczono badanie: [3]. Pozostałe badania ze względu na: zbliżone metody ich przeprowadzenia, analizowaną populację i podobnie definiowane punkty końcowe oraz identyczne okresy leczenia i obserwacji, a także zbliżoną ocenę ich wiarygodności mogą zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego.</p> <p>Podsumowując, ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną przez wspólny komparator (placebo) w analizowanym wskazaniu będzie możliwe dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 2 tygodnie w zakresie skuteczności klinicznej (ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy [30] vs [48], [49], [51] oraz w ocenie pacjentów [19] vs [51]) i zakresie profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych [17]-[18], [19], [23], [27], [28], [30], [31] vs [51], bólów głowy [17]-[18], [19], [24], [27], [28], [30], [31] vs [48], [49], [51], senności [17]-[18], [24], [27], [28], [30], [31] vs [48], [49], [51], suchości w jamie ustnej [28] vs [48], [49], zmęczenia [17]-[18], [24], [31] vs [48], [51], nudności [17]-[18], [28] vs [51], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych ([17]-[18], [19], [28], [30], [31] vs [51]), okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 1 tydzień w zakresie profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych [29] vs [50], bólów głowy [29] vs [50]). 					
Cetyryzyna vs placebo (badania RCT)						
Lockey et al., 1996 [54]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-70 lat z objawowym, okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥2 lat (pyłki ambrozji). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=105).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS (ocena po 1. oraz po 2. tygodniu leczenia), ogólna ocena satysfakcji z leczenia, konieczność zastosowania leków ratunkowych, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	3
Noonan et al., 2003 [55]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 18-65 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥2 lat (pyłki traw). Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=105).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin, ocena jakości życia w skali RQLQ, ogólna ocena skuteczności leczenia przez pacjentów oraz lekarzy, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Kuna et al., 2009 [56]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-70 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT/ dodatkowo PPA dla określonych punktów końcowych	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=227). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=225).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin oraz chwilowe objawy nosowe i oczne w godzinach porannych/wieczornych, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	4
Howarth et al., 1999 [57]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-65 lat z objawowym okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT/ dodatkowo PPA	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=207). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=201).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 oraz 24 godzin oraz chwilowe objawy nosowe i oczne w godzinach porannych, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	3
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs cetyryzyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - placebo						
desloratadyna vs cetyryzyna	<p>Na wstępie z porównania pośredniego wykluczono badanie [20], które opisano jedynie w formie abstraktu (nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowej).</p> <p>Po przeanalizowaniu charakterystyki badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną przez wspólny komparator (placebo) zaobserwowano, że okres leczenia i obserwacji, dla którego istnieje potencjalna możliwość przeprowadzenia takiego porównania wynosi 2 tygodnie. W związku z powyższym jako badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego wykluczono referencje: [21], [22], [25], [26], [29], [32], w których oba okresy były odmiennie (4 tygodnie [21], brak informacji o okresie leczenia a okres obserwacji dotyczył wiosenno-jesiennego okresu pylenia [22], 1 tydzień [25], [26], [29], 5 dni [32]). Dodatkowo w badaniu [21] zastosowano inną dawkę desloratadyny (20 mg/dobę) w porównaniu do pozostałych badań porównujących desloratadynę z placebo (5 mg/dobę). Badania [25], [26] wykluczono również z uwagi na fakt, iż oceniano w nich skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej przez 1 tydzień w warunkach kontrolowanej ekspozycji na alergeny. Badania [29] wykluczono dodatkowo, ze względu na fakt, iż stanowi analizę post-hoc.</p> <p>Ponadto, ze względu brak analizy identycznych punktów końcowych (lub identycznie definiowanych) względem pozostałych badań z porównania pośredniego wykluczono badanie: [3].</p> <p>Pozostałe badania ze względu na: zbliżone metody ich przeprowadzenia, analizowaną populację i podobnie definiowane punkty końcowe oraz identyczne okresy leczenia i obserwacji, a także zbliżoną ocenę ich wiarygodności mogą zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego.</p> <p>Podsumowując, ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną przez wspólny komparator (placebo) w analizowanym wskazaniu będzie możliwe dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 2 tygodnie w zakresie skuteczności klinicznej (rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia [17], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56], ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy [30] vs [55] oraz w ocenie pacjentów [19] vs [55]) oraz w zakresie profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych [17]-[18], [19], [23], [27], [28], [30], [31] vs [55], [56], [57], bólów głowy [17]-[18], [19], [24], [27], [28], [30], [31] vs [54], [56], [57], senności [17]-[18], [24], [27], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56], [57], zmęczenia [17]-[18], [24], [31] vs [54], [55], [56], [57], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych bólów głowy [17]-[18], [19], [28], [30], [31] vs [54], [55], [56], [57]). 					
Desloratadyna vs feksofenadyna (badanie RCT)						
Berger et al., 2006 [30]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT/ PPA dla określonych punktów końcowych	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=290). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg/dobę (n=288).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 15 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 15 dni.	5
Wilson et al., 2002 [46]	Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>non-</i>	Pacjenci w średnim wieku $32 \pm 1,6$ lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=49). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg/dobę (n=49).	zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos (PNIF), zmiany nasilenia objawów ogólnych i indywidualnych nosowych (TNSS), a także ogólnych objawów ocznych oceniane w godzinach porannych i wieczornych, profil	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie + 7-10 dni okresu	4

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	<i>inferiority.</i>			bezpieczeństwa.	wymywania.	
Loratadyna vs feksofenadyna (badanie RCT)						
Kaiser et al., 2009 [50]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority.</i>	Pacjenci w wieku 12-60 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: analiza <i>post-hoc.</i>	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=357). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 120 mg/dobę [60 mg/2xdobę] (n=359).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych/wieczornych w dniu 2. oraz 3., profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień. <u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień.	4
Van Cauwenberge et al., 2000 [51]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority.</i>	Pacjenci w wieku 12-75 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=328). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 120 mg/dobę (n=232).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych/wieczornych, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.	3
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs loratadyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - feksofenadyna						
desloratadyna vs loratadyna	<p>Przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny oraz loratadyny z wykorzystaniem feksofenadyny jako wspólnego komparatora w oparciu o badania [30], [46] (desloratadyna vs feksofenadyna) oraz badania [50], [51] (loratadyna vs feksofenadyna) w opinii analityków jest przeciwwskazane ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie w ww. badaniach różnych dawek feksofenadyny (stanowiącej komparator wspólny) -180 mg/dobę (w badaniach dotyczących desloratadyny) vs 120 mg/dobę (w badaniach dotyczących loratadyny), odmienny okres leczenia i obserwacji oraz przeprowadzenie analizy post hoc w badaniu [50] (względem pozostałych badań), różnic w analizowanych punktach końcowych i ich definicjach. 					
Cetyryzyna vs feksofenadyna (badanie RCT)						
Howarth et al., 1999 [57]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority.</i>	Pacjenci w wieku 12-65 lat z objawowym okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT/ dodatkowo PPA	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=207). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 120 mg/dobę (n=211). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg/dobę (n=202).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 oraz 24 godzin oraz chwilowe objawy nosowe i oczne w godzinach porannych, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	3
Hampel et al., 2003 [58]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority.</i>	Pacjenci w wieku >12 lat z objawowym okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=247). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg/dobę (n=248).	zmiany nasilenia objawów (łącznie: objawy nosowe i oczne) w czasie ostatnich 24 godzin oraz objawów chwilowych w godzinach porannych oceniane za pomocą wskaźników TSS, nasilenie senności oraz funkcjonowanie psychofizyczne oceniane w skali VAS, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	4
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs cetyryzyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - feksofenadyna						
desloratadyna vs cetyryzyna	<p>Po przeanalizowaniu charakterystyki badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną przez wspólny komparator (feksofenadyna) zaobserwowano, że okres leczenia i obserwacji, dla którego istnieje potencjalna możliwość przeprowadzenia takiego porównania wynosi 2 tygodnie.</p> <p>Uwzględnione badania ze względu na: zbliżone metody ich przeprowadzenia, analizowaną populację i podobnie definiowane punkty końcowe (z zakresu profilu bezpieczeństwa) oraz identyczne okresy leczenia i obserwacji, a także zbliżoną ocenę ich wiarygodności mogą zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego.</p> <p>Ostatecznie niemożliwe okazało się przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i cetyryzyną w zakresie skuteczności klinicznej ze względu brak możliwości</p>					

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	<p>wyeksplorowania niezbędnych danych. Pomimo, że w badaniach [30] oraz [57] oceniano zmiany nasilenia czterech ogólnych objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa mierzonych w ciągu ostatnich 24 godzin (parametr rTSS) za pomocą analogicznej 4-stopniowej skali przeprowadzenie porównania pośredniego w odniesieniu do tego punktu końcowego okazało się niemożliwe ze względu na brak w publikacji [30] odpowiednich wartości SD, SE lub 95% CI; dodatkowo w publikacji [46] podano wartości różnicy zmian nasilenia indywidualnych objawów nosowych, a także ocenianych łącznie objawów nosowych oraz objawów ocznych, mierzonych chwilowo w godzinach porannych i wieczornych oraz inaczej definiowanych niż w badaniu [57]. W badaniu klinicznym [58] oceniano zmiany nasilenia objawów nosowych i ocznych (łącznie) w czasie ostatnich 24 godzin (parametr rTSS), a także nasilenie objawów chwilowych (mierzonych w godzinach porannych), niemniej jednak nasilenie objawów indywidualnych stanowiących sumę wskaźnika rTSS lub TSS dla objawów chwilowych oceniano w skali 5-stopniowej, a więc inaczej zdefiniowanej niż w badaniu [30] oraz [46].</p> <p>Podsumowując, ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną przez wspólny komparator (feksofenadyna w dawce 180 mg/dobę) w analizowanym wskazaniu będzie możliwe dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 2 tygodnie w zakresie profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z zastosowanym [30], [46] vs [57], [58]). 					
Desloratadyna vs bilastyna (badanie RCT)						
Bachert et al., 2009 [31]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-70 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=242). <u>Grupa kontrolna:</u> bilastyna 20 mg/dobę (n=233).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	5
Cetyryzyna vs bilastyna (badanie RCT)						
Kuna et al., 2009 [56]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-70 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT/ dodatkowo PPA dla określonych punktów końcowych	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=227). <u>Grupa kontrolna:</u> bilastyna 20 mg/dobę (n=226).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin oraz chwilowe objawy nosowe i oczne w godzinach porannych/wieczornych, profil bezpieczeństwa	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	4
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs cetyryzyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - bilastyna						
desloratadyna vs cetyryzyna	<p>Uwzględnione badania ze względu na: zbliżone metody ich przeprowadzenia, analizowaną populację i podobnie definiowane punkty końcowe (z zakresu profilu bezpieczeństwa) oraz identyczne okresy leczenia i obserwacji, a także zbliżoną ocenę ich wiarygodności mogą zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego.</p> <p>Podsumowując, ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną przez wspólny komparator (bilastyna) w analizowanym wskazaniu będzie możliwe dla: okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 2 tygodnie w zakresie skuteczności klinicznej (rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, zmiany nasilenia 4 objawów nosowych, takich jak: wyciek wydzieliny, niedrożność nosa, świąd nosa oraz kichanie, a także 3 objawów ocznych tj. zaczerwienienie, ból/pieczenie oraz świąd oczu, ogólną efektywność leczenia określaną przez lekarzy prowadzących) oraz w zakresie profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem, bólów głowy, senności, zmęczenia, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych) [31] vs [56].</p>					

18.4.2. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną lub cetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa

W trakcie przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną lub cetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Odnaleziono:

- 5 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę z placebo [5], [33]-[35], [36], [37], [38],
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące loratadynę z placebo [47].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych badań RCT.

Tabela 57. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny, loratadyny oraz cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
desloratadyna vs placebo (badanie RCT)						
Ciprandi et al., 2005 [5]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 tygodni. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=10). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=10).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS, zmiany przepływu nosowego (rynomanometria), zmiany stężenia markerów reakcji alergicznej w wydzielinie nosa.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	3
Bousquet et al., 2010 [33], Zuberbier et al., 2009 [34], NCT00405964 [35]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat zgodnie z kryteriami ARIA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=360). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=356).	zmiany nasilenia 5 objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika T5SS w czasie ostatnich 24 godzin oraz objawów chwilowych (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), odpowiedź na leczenie, zmiany nasilenia objawów w skali VAS, ocena jakości życia, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni (ocena skuteczności także dla pierwszych 4 tygodni).	3
Kim et al., 2006 [36]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z przewlekłym (całorocznym) zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=591). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=588).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), zmiany przepływu nosowego, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	3
Simons et al., 2003 [37]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z objawowym przewlekłym (całorocznym) zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=337). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=339).	zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych w godzinach porannych, ocena nasilenia niedrożności nosa, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	5
Holmberg et al., 2009 [38]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 18-65 lat z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów po ekspozycji na alergen. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=293). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=291).	zmiany nasilenia niedrożności nosa, ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiany nasilenia objawów ogólnych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, a także indywidualnych objawów nosowych i ocznych ocenianych w godzinach porannych i wieczornych, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniene punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
loratadyna vs placebo (badania RCT)						
Frølund et al., 1990 [47]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 18-65 lat z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz okresowymi lub ciągłymi objawami nosowymi od ≥1 roku. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=48). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=38).	zmiany nasilenia 4 objawów nosowych i objawów ocznych w ciągu dnia, zmiana nasilenia niedrożności nosa, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 3 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.	4
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs loratadyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - placebo						
desloratadyna vs loratadyna	<p>Po przeanalizowaniu charakterystyki badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną przez wspólny komparator (placebo) zaobserwowano, że okres leczenia i obserwacji, dla którego istnieje potencjalna możliwość przeprowadzenia takiego porównanie wynosi 3-4 tygodnie.</p> <p>Ze względu brak analizy identycznych punktów końcowych (lub identycznie definiowanych) względem pozostałych badań z porównania pośredniego wykluczono badanie: [5].</p> <p>Powyższe badania ze względu na: zbliżone metody ich przeprowadzenia, analizowaną populację i podobnie definiowane punkty końcowe oraz identyczne okresy leczenia i obserwacji, a także zbliżoną ocenę ich wiarygodności mogą zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego.</p> <p>Podsumowując, ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną przez wspólny komparator (placebo) w analizowanym wskazaniu będzie możliwe dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 2 tygodnie w zakresie skuteczności klinicznej (rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia [33], [37], [38] vs [47], zmiany nasilenia niedrożności nosa – oceniane w skali 4-stopniowej względem wartości wyjściowych [33] vs [47], zmiany nasilenia świądu nosa – oceniane w skali 4-stopniowej względem wartości wyjściowych [33] vs [47]) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: bólów głowy [33], [36], [37], [38] vs [47], senności [33] vs [47], suchości w jamie ustnej [37] vs [47], zmęczenia [33] vs [47]). 					
cetyryzyna vs placebo (badania RCT)						
brak badań RCT/non-RCT						
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs cetyryzyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - placebo						
Ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny względem placebo w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, niemożliwe będzie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.						

18.4.3. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną lub cetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką

W trakcie przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną lub cetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką. Odnaleziono:

- 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących desloratadynę z placebo [39], [40], [41]-[42], [43], [44], [45],
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące loratadynę z placebo [52],
- 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące cetyryzynę z placebo [59], [60], [61]
- 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące desloratadynę z lewocetyryzyną [10], [11]-[12], [13],
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące loratadynę z lewocetyryzyną [53],
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące desloratadynę z feksofenadyną [44].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych badań RCT.

Tabela 58. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny, loratadyny lub cetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką, lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
desloratadyna vs placebo (badanie RCT)						
Monroe et al., 2003 [39]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami od ≥ 6 tygodni o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, zmiany widoczne ≥ 3 razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=116). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=110).	zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 12 godzin, (ocena w godzinach porannych i wieczornych), wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni (ocena skuteczności także w 2. dniu oraz po 1. tygodniu leczenia).	4
Ring et al., 2001 [40]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-79 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami od ≥ 6 tygodni ze spodziewanym pogorszeniem, zmiany widoczne ≥ 3 razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=95). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=95).	zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych (ocena w godzinach porannych i wieczornych), wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	4
Grob et al., 2008 [41], Ortonne et al., 2007 [42]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami trwającymi od ≥ 3 tygodni oraz ze świądem i bąblami trwającymi przez ≥ 6 tygodni, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=65). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=72).	ocena jakości życia w skali DLQI oraz <i>VQ-Dermato</i> , wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, zmiany nasilenia objawów w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych (ocena w godzinach porannych i wieczornych), profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	3
Di Lorenzo et al., 2007 [43]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 18-69 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami od ≥ 6 tygodni, zmiany widoczne ≥ 3 razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=40). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=40).	zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych (ocena w godzinach porannych i wieczornych), wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	4
Meltzer et al., 2007 [44]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-55 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z dodatnim wynikiem testu skórnoego po podaniu histaminy. Analizowana populacja: PPA	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna w dawce pojedynczej - 5 mg (n=54). <u>Grupa kontrolna:</u> pojedyncza dawka placebo (n=54).	ocena nasilenia zmian skórnych (zmiana średnicy bąbla i odczynu zapalnego) po upływie 2., 5. oraz 12. godzin od podania, czas trwania działania przeciwhistaminowego w obrębie skóry.	<u>Okres leczenia:</u> 24 godziny. <u>Okres obserwacji:</u> 12 godzin.	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Nettis et al., 2004 [45]	Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 15-71 lat z przewlekłą pokrzywką. Analizowana populacja: PPA	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=25). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=25).	zmiany nasilenia objawów (świądu, liczby i wielkości bąbli, liczby oddzielnych epizodów pokrzywki) w skali TSS oraz nasilenia objawów indywidualnych, ocena nasilenia objawów w dniu poprzednim w skali VAS, ocena jakości życia w skali DLQI, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni.	4
loratadyna vs placebo (badania RCT)						
Dubertret et al., 1999 [52]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥18 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (z obrzękiem naczynioruchowym lub bez), z objawami od ≥6 tygodni, zmiany widoczne ≥2 razy w tygodniu w przypadku braku leczenia. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=79). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=80).	zmiany nasilenia objawów (świądu, liczby i wielkości bąbli) w skali TSS, liczba epizodów pokrzywki/tydzień, ocena nasilenia świądu w skali VAS, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	3
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs loratadyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - placebo						
desloratadyna vs loratadyna	<p>Na wstępie z porównania pośredniego wykluczono badanie [44] w którym oceniano wpływ desloratadyny podanej w pojedynczej dawce 5 mg na alergiczne zmiany skórne (rumień i bąble) indukowane wykonaniem próby prowokacyjnej w wykorzystaniem roztworu histaminy. Ponadto w badaniu tym okres leczenia i obserwacji był istotnie różny w porównaniu do pozostałych badań. Z porównania pośredniego wykluczono również badanie [45], które dotyczyło innej populacji (pacjenci z przewlekłą pokrzywką) niż w pozostałych badaniach (pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną). Ponadto, za wykluczeniem badań [44] i [45] z porównania pośredniego przemawia również fakt, iż analizowana w nich populacja to populacja PPA (w pozostałych badaniach analizowano populację ITT lub mITT).</p> <p>Po przeanalizowaniu charakterystyki badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną przez wspólny komparator (placebo) zaobserwowano, że okres leczenia i obserwacji, dla którego istnieje potencjalna możliwość przeprowadzenia takiego porównania wynosi 4-6 tygodnie (mając na uwadze ograniczenie: 4 tygodnie w badaniu dotyczącym loratadyny oraz 6 tygodni w badaniach dotyczących desloratadyny).</p> <p>Uwzględnione badania ze względu na: zbliżone metody ich przeprowadzenia, analizowaną populację i podobnie definiowane punkty końcowe oraz zbliżone okresy leczenia i obserwacji, a także zbliżoną ocenę ich wiarygodności mogą zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego.</p> <p>Podsumowując, ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną przez wspólny komparator (placebo) w analizowanym wskazaniu będzie możliwe dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 4-6 tygodnie w zakresie skuteczności klinicznej (rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/ niepowodzenie leczenia [39], [40], [42] vs [52]) oraz w zakresie profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych [39], [40], [42] vs [52], bólów głowy [39], [40] vs [52], nudności [39] vs [52], zmęczenia [40] vs [52], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [39], [40], [42] vs [52]). 					
cetyryzyna vs placebo (badania RCT)						
Breneman et al., 1995 [59]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥12 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z epizodycznymi objawami od ≥6 tygodni oraz objawami wymagającymi leczenia farmakologicznego w czasie ostatniego tygodnia. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=62). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=63).	zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli, czas utrzymywania się bąbli w czasie ostatnich 24 godzin oceniane codziennie oraz w odstępach cotygodniowych, ogólna ocena skuteczności leczenia dokonywana przez lekarzy, wycofanie z badania z powodu braku skuteczności leczenia, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Breneman et al., 1996 [60]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z epizodycznymi objawami od ≥ 6 tygodni oraz objawami występującymi tuż przed włączeniem do badania. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=60). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=65).	zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 24 godzin oceniane codziennie oraz w odstępach cotygodniowych, ogólna ocena skuteczności leczenia dokonywana przez lekarzy, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	2
Abu Shareeah et al., 1998 [61]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> .	Pacjenci w wieku 15-50 lat z przewlekłą pokrzywką, z objawami od ≥ 6 tygodni, zmiany widoczne ≥ 3 razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=10). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=9).	zmiany nasilenia objawów pokrzywki (świąd, rumień, bąble), ogólna ocena skuteczności leczenia i kondycji pacjentów dokonywana przez lekarzy, ocena farmakologicznego działania leku na podstawie badań reaktywności skóry, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 3 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.	4
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs cetyryzyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - placebo						
desloratadyna vs cetyryzyna	<p>Na wstępie z porównania pośredniego wykluczono badanie [44] w którym oceniano wpływ desloratadyny podanej w pojedynczej dawce 5 mg na alergiczne zmiany skórne (rumień i bąble) indukowane wykonaniem próby prowokacyjnej w wykorzystaniu roztworu histaminy. Ponadto w badaniu tym okres leczenia i obserwacji był istotnie różny w porównaniu do pozostałych badań.</p> <p>Z porównania pośredniego wykluczono również badanie [45], które dotyczyło innej populacji (pacjenci z przewlekłą pokrzywką) niż w pozostałych badaniach (pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną). Ponadto, za wykluczeniem badań [44] i [45] z porównania pośredniego przemawia również fakt, iż analizowana w nich populacja to populacja PPA (w pozostałych badaniach analizowano populację ITT lub mITT).</p> <p>Ze względu brak analizy identycznych punktów końcowych (lub identycznie definiowanych) względem pozostałych badań z porównania pośredniego wykluczono badanie: [61] (dodatkowo okres leczenia i obserwacji w tym badaniu wynosi 3 tygodnie).</p> <p>Po przeanalizowaniu charakterystyki badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną przez wspólny komparator (placebo) zaobserwowano, że okres leczenia i obserwacji, dla którego istnieje potencjalna możliwość przeprowadzenia takiego porównania wynosi 4-6 tygodnie (mając na uwadze ograniczenie: 4 tygodnie w badaniach dotyczących cetyryzyny oraz 6 tygodni w badaniach dotyczących desloratadyny).</p> <p>Uwzględnione badania ze względu na: zbliżone metody ich przeprowadzenia, analizowaną populację i podobnie definiowane punkty końcowe oraz zbliżone okresy leczenia i obserwacji, a także zbliżoną ocenę ich wiarygodności mogą zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego.</p> <p>Podsumowując, ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną przez wspólny komparator (placebo) w analizowanym wskazaniu będzie możliwe dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 4-6 tygodnie w zakresie skuteczności klinicznej (rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ niepowodzenia leczenia [39], [40], [42] vs [59], poprawa w ocenie lekarzy [39], [42] vs [59]) oraz w zakresie profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych [39], [40], [42] vs [59], bólów głowy [39], [40] vs [59], suchości w jamie ustnej [39] vs [59], zmęczenia [40] vs [59], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [39], [40], [42] vs [59], [60]). 					
desloratadyna vs feksofenadyna (badania RCT)						
Meltzer et al., 2007 [44]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-55 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z dodatnim wynikiem testu skórniego po podaniu histaminy. Analizowana populacja: PPA	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna w dawce pojedynczej - 5 mg (n=54). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna w dawce pojedynczej - 180 mg (n=54).	ocena nasilenia zmian skórnych (zmiana średnicy bąbla i odczynu zapalnego) po upływie 2., 5. oraz 12. godzin od podania, czas trwania działania przeciwhistaminowego w obrębie skóry.	<u>Okres leczenia:</u> 24 godziny. <u>Okres obserwacji:</u> 12 godzin.	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
loratadyna vs feksofenadyna						
brak badań RCT/non-RCT						
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs loratadyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - feksofenadyna						
Z uwagi na brak badań klinicznych, w których porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa loratadyny oraz feksofenadyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką, nieemożliwe będzie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną z wykorzystaniem feksofenadyny jako wspólnego komparatora.						
cetyryzyna vs feksofenadyna						
brak badań RCT/non-RCT						
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs cetyryzyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - feksofenadyna						
Ze względu na brak identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych, w których porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny oraz feksofenadyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką, nieemożliwe będzie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną z wykorzystaniem feksofenadyny jako wspólnego komparatora.						
Desloratadyna vs lewocetyryzyna (badania RCT)						
Staevska et al., 2010 [10]	Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	Pacjenci w wieku 19-67 lat z przewlekłą pokrzywką nieodpowiadającą na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji, z objawami od ≥ 6 tygodni o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, zmiany widoczne ≥ 3 razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana</u> : desloratadyna w początkowej dawce 5 mg/dobę (n=40). <u>Grupa kontrolna</u> : lewocetyryzyna w początkowej dawce 5 mg/dobę (n=40). W obu grupach dawki leków zwiększono do: 10 mg, 20 mg/dobę w odstępach co tygodniowych. W 3. tygodniu możliwa była zmiana leczenia na alternatywne w dawce 20 mg/dobę.	ocena dyskomfortu związanego z objawami w skali VAS, zmiany nasilenia bąbli pokrzywkowych, stopień ustąpienia objawów, ocena jakości życia w skali CU-Q2oL, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji</u> : 4 tygodnie.	4
Potter et al., 2009 [11], [NCT00264303] [12]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami trwającymi ≥ 6 tygodni w czasie ostatnich 3 miesięcy, zmiany widoczne ≥ 3 razy w tygodniu. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana</u> : desloratadyna 5 mg/dobę (n=448). <u>Grupa kontrolna</u> : lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=438).	zmiany nasilenia świądu i czas trwania świądu w czasie ostatnich 24 godzin, zmiany nasilenia objawów chwilowych – liczba i wielkość bąbli, ocena jakości życia w skali DLQI, wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, ogólna ocena zadowolenia z leczenia, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji</u> : 4 tygodnie.	5
Hong et al. 2010 [13]	Abstrakt wieloośrodkowego badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Analizowana populacja: na	<u>Grupa badana</u> : desloratadyna 5 mg/dobę (n=31). <u>Grupa kontrolna</u> : lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=33).	odpowiedź na leczenie oceniana w skali 5-stopniowej, ryzyko wystąpienia sennosci/sedacji oceniane w odpowiednich skalach.	<u>Okres leczenia</u> : 6 tygodni. <u>Okres obserwacji</u> : 6 tygodni.	nie do oszacowania

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat podawania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
loratadyna vs lewocetyryzyna (badania RCT)						
Anuradha et al., 2010 [53]	Jednośrodkowe badanie RCT bez zamaskowania próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	Pacjenci w wieku 12-60 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Analizowana populacja: ITT	<u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=30). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=30).	zmiany nasilenia objawów (świądu, liczby i wielkości bąbli, liczby oddzielnych epizodów pokrzywki) w skali TSS oraz zmiany nasilenia objawów indywidualnych, zmiany stężenia markerów reakcji alergicznej, profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	2
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs loratadyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - lewocetyryzyna						
desloratadyna vs loratadyna	<p>Na wstępie z porównania pośredniego wykluczono badanie [10], w którym oba leki przeciwhistaminowe (desloratadyna i lewocetyryzyna) stosowano w dawkach wzrastających przez 4 tygodnie leczenia, a dawki wynoszące 5 mg/dobę podawano tylko w pierwszym tygodniu leczenia.</p> <p>Wykluczono również badanie [13], które opisano jedynie w formie abstraktu (nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowej).</p> <p>Po przeanalizowaniu charakterystyki badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną przez wspólny komparator (placebo) zaobserwowano, że okres leczenia i obserwacji, dla którego istnieje potencjalna możliwość przeprowadzenia takiego porównania wynosi 4 tygodnie.</p> <p>Pozostałe badania ze względu na: zbliżone metody ich przeprowadzenia (różnica dotyczy zamaskowania – w badaniu [11]-[12] zastosowano podwójne zamaskowanie próby a w badaniu [58] brak zamaskowania próby), analizowaną populację i podobnie definiowane punkty końcowe oraz identyczne okresy leczenia i obserwacji mogą zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego.</p> <p>Ostatecznie niemożliwe okazało się przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy desloratadyną i loratadyną w zakresie skuteczności klinicznej ze względu na brak identycznie zdefiniowanych i ocenianych punktów końcowych w obu badaniach. W publikacji [11] przedstawiono wyniki dla zmiany nasilenia indywidualnych objawów pokrzywki oraz łączną ocenę nasilenia świądu/liczby bąbli mierzonych w odpowiednich skalach, natomiast w publikacji [53] przedstawiono tylko wartości parametru TSS będącego sumą nasilenia: świądu, liczby bąbli, wielkości bąbli, liczby odrębnych epizodów pokrzywki. Ponadto, w publikacji [11] przedstawiono odsetek pacjentów, którzy raportowali poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu w trakcie leczenia, natomiast w publikacji [53] przedstawiono liczbę pacjentów, u których obserwowano poprawę w odniesieniu do łącznych objawów pokrzywki określonych za pomocą wskaźnika TSS.</p> <p>Podsumowując, ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną przez wspólny komparator (lewocetyryzyna) w analizowanym wskazaniu będzie możliwe dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 4 tygodnie w zakresie profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, senności, bólów głowy, suchości w jamie ustnej [11]-[12] vs [53]). 					
cetyryzyna vs lewocetyryzyna						
brak badań RCT/non-RCT						
Komentarz dotyczący możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: desloratadyna vs cetyryzyna z wykorzystaniem wspólnego komparatora - lewocetyryzyna						
Ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych, w których porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa cetyryzyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką, niemożliwe będzie przeprowadzenie porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną z wykorzystaniem feksofenadyny jako wspólnego komparatora.						

18.4.4. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy wyników pomiędzy desloratadyną i lewocetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa

Tabela 59. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Zidentyfikowano cztery randomizowane badania kliniczne: [1], [2], [3], [4], dla których rozważono możliwość przeprowadzenia meta-analizy.						
Passalacqua 2004 [1]	Jednośrodkowe badanie RCT z zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	23 pacjentów w wieku od 15 do 65 roku życia z rozpoznaniem okresowego (sezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od ≥ 2 lat i objawowym stadium choroby w momencie włączenia do badania. Czynniki indukujące alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: roztocza kurzu domowego, pyłki - trawy, parietarii, brzozy, drzewa oliwnego, drzewa orzecha laskowego, sierść kota lub psa, pleśń <i>Alternaria tenuis</i> . Analizowana populacja: ITT.	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w pojedynczej dawce (n=23). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=23) (okres wymywania: 7 dni). Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania oraz w okresie wymywania.	- zmiany nasilenia objawów alergicznych (nosowych/ocznych) oceniane za pomocą wskaźnika rTSS (ang. <i>relative Total Symptom Score</i>) w czasie 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku [główny punkt badania], - zmiany nasilenia alergicznych skórnych reakcji indukowanych działaniem histaminy podanej w punktowym teście skórny przed przyjęciem pojedynczej dawki leku oraz 2 i 24 godziny po przyjęciu leku - profil bezpieczeństwa (nie raportowano jednak wystąpienia żadnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem).	<u>Okres leczenia:</u> 24 godziny jednym z leków, 7 dni przerwy, 24 godziny drugim z leków. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.	5
Day 2004 [2]	Jednośrodkowe badanie RCT z zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	373 pacjentów w wieku 16 i więcej lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa występującym przez ≥ 2 ostatnie sezony. Czynniki indukujące alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: ambrozja. Analizowana populacja: ITT.	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna w dawce pojedynczej 5 mg (n=140). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=141). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=92). Następnie kontrolowana ekspozycja na ściśle określone stężenie pyłku ambrozji podawanego za pomocą komory alergenowej przez okres 7 oraz 6 godzin w czasie dwóch kolejnych dni. Brak możliwości stosowania określonych leków w czasie badania.	- zmiany nasilenia objawów alergicznych (11 objawów nosowych/ocznych) oceniane za pomocą wskaźnika MSC (ang. <i>Major Symptom Complex</i>) i mierzone w 3 okresach: od godziny 10 rano do 3 popołudniu w dniu 1. (okres 1.) [główny punkt badania], od godziny 8:30 rano do 10 rano w dniu 2. (okres 2.) oraz od godziny 10 rano do 2:30 popołudniu w dniu 2. (okres 3.), - częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.	<u>Okres leczenia:</u> 2 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 2 dni (skuteczność kliniczna) oraz do 7 dni od przyjęcia dawki (profil bezpieczeństwa).	4
Ciprandi 2004 [3]	Wieloośrodkowe, pilotażowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	30 pacjentów w wieku >18 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od ≥ 2 lat. Czynniki indukujące alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: alergeny pyłków (w szczególności: trawy i parietaria officinalis). Analizowana populacja: ITT.	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=10). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=10) Grupa kontrolna: placebo (n=10). Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania.	- zmiany nasilenia 5 objawów nosowych oceniane za pomocą wskaźnika TSS (ang. <i>Total Symptom Score</i>) [główny punkt badania], - zmiany drożności nosa oceniane za pomocą rynomanometrii, - zmiany stężenia eozynofili i cytokin w wydzielinie nosowej.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Deruaz 2004 [4]	Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, non-inferiority.	24 pacjentów w wieku 18-60 lat z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Czynnikiem indukującym alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: pyłki traw. Analizowana populacja: ITT.	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=24). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=24). Leki podano na 4 godziny przed wykonaniem donosowych prób prowokacyjnych z wykorzystaniem roztworu alergenu (pyłki traw) o różnych stężeniach (okres wymywania: 7 dni). Brak możliwości stosowania leków mogących zaburzać wyniki w czasie badania (doustne/donosowe leki przeciwhistaminowe, sterydy, leki przeciwdepresyjne działające na receptor H1).	- różnice w zakresie stężenia alergenu nie powodującego istotnego pogorszenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (łącznie [główny punkt badania]), - zmiany nasilenia objawów, takich jak: świąd oraz niedrożność nosa w czasie 10 minut po wykonaniu próby prowokacyjnej oceniane w 10-stopniowej wizualnej skali analogowej (VAS).	<u>Okres leczenia:</u> 24 godziny. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.	4
Podsumowanie badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa						
Meta-analiza	Wszystkie badania to badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, typu II A, non-inferiority. Wszystkie opisane zostały również na podstawie pełnych tekstów. Badanie wielośrodkowe: [3], badania jednośrodkowe: [1], [2], [3]. Badania w układzie równoległym: [2], [3], badania w układzie naprzemiennym: [1], [4]. Badanie [3] było badaniem pilotażowym.	Populacja pacjentów z alergicznym, sezonowym zapaleniem błony śluzowej nosa, w zbliżonym przedziale wiekowym. We wszystkich badaniach populacje analizowane to: ITT. Różnice dotyczyły: czynnika indukującego wywołanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.	We wszystkich badaniach zastosowano identyczne dawki desloratadyny i lewocetyryzyny. Ponadto, we wszystkich badaniach w czasie ich trwania nie można było stosować innych leków.	Brak analizy identycznie zdefiniowanych punktów końcowych.	Zbliżony okres leczenia w badaniach: [1], [2], [4]. Zbliżony okres obserwacji w badaniach: [1], [2], [4].	Zbliżona punktacja w skali Jadad (3-5 punktów).
Przeprowadzenie meta-analizy wyników ww. badań klinicznych w zakresie oceny efektów klinicznych stosowania desloratadyny i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest przeciwwskazane , przede wszystkim ze względu na: brak analizy identycznie zdefiniowanych punktów końcowych. Ponadto, w 3 badaniach oceniano efekty zastosowania pojedynczych dawek desloratadyny lub lewocetyryzyny [1], [2], [4], a pomiaru zmian nasilenia objawów dokonywano w czasie maksymalnie 24 godzin od podania pojedynczych dawek leków [1], [4]. Ponadto, w 2 badaniach zastosowanie pojedynczych dawek leków skorelowane zostało z kontrolowaną, bezpośrednią ekspozycją na specyficzny alergen (próby prowokacyjne) [2], [4]. Tylko w 1 badaniu porównywane leki przeciwhistaminowe stosowane były codziennie przez okres 2 tygodni aktywnego leczenia [3].						

18.4.5. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy wyników pomiędzy desloratadyną i lewocetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (okresowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa

Tabela 60. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Zidentyfikowano cztery randomizowane badania kliniczne: [5], [6], [7]. Meta-analizę wyników rozważono dla badań [5], [6], [7].						
Ciprandi 2005 [5]	Wieloośrodkowe, pilotażowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	30 pacjentów w wieku >18 roku życia, z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od ≥ 2 lat. Czynniki indukujące alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: roztocza kurzu domowego (Dermatophagoides farinae), sierść kota lub psa. Analizowana populacja: ITT.	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=10). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=10). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=10). Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania, za wyjątkiem donosowego roztworu soli fizjologicznej.	- zmiany nasilenia 5 objawów nosowych oceniane za pomocą wskaźnika TSS [główny punkt badania], - zmiany drożności nosa oceniane za pomocą rynomanometrii, - zmiany stężenia eozynofili i cytokin w wydzielinie nosowej.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	3
Bocsan 2011 [6]	Jednoośrodkowe badanie RCT, przeprowadzone w grupach równoległych (brak danych dotyczących zamaskowania próby). Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	79 pacjentów w średnim wieku $30,44 \pm 9,90$ lat, rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w oparciu o aktualnie obowiązujące wytyczne. Czynniki indukujące alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: alergeny środowiskowe, nie podano dokładnie jakie (w domu i na zewnątrz). Analizowana populacja: ITT.	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=39). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=40). Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania.	- zmiany nasilenia objawów nosowych /ocnych (4/1) oceniane za pomocą wskaźnika TSS, - zmiany cytokin (IL-4, IL-8) w surowicy krwi. W badaniu brak informacji o głównym punkcie końcowym badania.	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	2
Lee 2004 [7]	Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	16 pacjentów w średnim wieku 38 ± 4 lat, z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Czynniki indukujące alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: brak szczegółowych informacji. Analizowana populacja: ITT.	<u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=16) <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=16). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg w dawce pojedynczej (n=16). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=16). Następnie donosowa próba prowokacyjna za pomocą cyklicznego monofosforanu adenozy (AMP). Brak możliwości stosowania innych leków w trakcie badania.	- zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos (ang. <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i> ; PNIF) po upływie 60 minut od prowokacji [główny punkt badania].	<u>Okres leczenia:</u> 24 godziny. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny (dla pierwszorzędowego punktu końcowego - 60 minut po próbie prowokacyjnej).	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Podsumowanie badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa						
Meta-analiza	<p>Wszystkie badania to badania RCT, typu II A, non-inferiority. Wszystkie opisane zostały również na podstawie pełnych tekstów.</p> <p>Badania z podwójnym zamaskowaniem próby: [5], [7], brak informacji o rodzaju zamaskowania próby [6].</p> <p>Badanie wielośrodkowe: [5], badania jednośrodkowe: [6], [7]</p> <p>Badania w układzie równoległym: [5], [6] badania w układzie naprzemiennym: [7].</p> <p>Badanie [5] było badaniem pilotażowym.</p>	<p>Populacja pacjentów z alergicznym, przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, w zbliżonym przedziale wiekowym. We wszystkich badaniach populacje analizowane to: ITT.</p> <p>Różnice dotyczyły: czynnika indukującego wywołanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub braku informacji na ten temat.</p>	<p>We wszystkich badaniach zastosowano identyczne dawki desloratadyny i lewocetyryzyny. Ponadto, we wszystkich badaniach w czasie ich trwania nie można było stosować innych leków.</p>	<p>Jedynie w badaniach [5] i [6] oceniano jeden identyczny punkt końcowy z zakresu skuteczności klinicznej: zmiany nasilenia objawów nosowych oceniane za pomocą wskaźnika TSS.</p>	<p>Identyczny okres leczenia i obserwacji w badaniach [5] i [6].</p>	<p>Zbliżona punktacja w skali Jadad (2-3 punkty).</p>
<p>Badanie kliniczne [5], [6], [7] były badaniami RCT, w których populacje oceniano zgodnie z analizą ITT. Zidentyfikowane różnice odnośnie populacji pacjentów dotyczyły czynnika indukującego objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub braku informacji na temat rodzaju alergenu. W 2 badaniach [5], [6] desloratadyna lub lewocetyryzyna podawane były codziennie przez okres 4 tygodni aktywnego leczenia, natomiast w badaniu [7] obydwie leki zastosowano w dawkach pojedynczych wraz z jednoczesną donosową próbą prowokacyjną. Przeprowadzenie meta-analizy wyników ww. badań klinicznych w zakresie oceny efektów klinicznych stosowania desloratadyny i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest możliwe jedynie w przypadku punktu końcowego: zmiany nasilenia objawów nosowych oceniane za pomocą wskaźnika TSS (badania [5] i [6]). W pozostałych przypadkach przeprowadzenie meta-analizy nie jest możliwe przede wszystkim ze względu na analizę odmiennych punktów końcowych.</p> <p>Próba przeprowadzenia meta-analizy wyników badań klinicznych [5] oraz [6] dla punktu końcowego: zmiana nasilenia objawów nosowych oceniana za pomocą wskaźnika TSS wskazała na brak możliwości wyekstrahowania danych liczbowych z publikacji [5], które przedstawione zostały w postaci wykresu słupkowego. W związku z powyższym meta-analiza wyników dla ww. punktu końcowego jest niemożliwa do przeprowadzenia.</p>						

18.4.6. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy wyników pomiędzy desloratadyną i lewocetyryzyną stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką lub atopią (ogółem)

Tabela 61. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawów związanych z pokrzywką lub atopią (ogółem).

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne: [10], [11]-[12], [13]. Meta-analizę wyników rozważono dla badań [10], [11]-[12]. Badanie [13] na wstępie wykluczono z rozważań ponieważ zostało opisane jedynie na podstawie abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej), co w opinii analityków stanowi przeciwwskazanie do przeprowadzenia meta-analizy z uwzględnieniem wyników z tego badania.						
Staevska 2010 [10]	Jednośrodkowe RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	80 pacjentów w wieku 19-67 lat, z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki, nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji. Analizowana populacja: ITT.	<u>Grupa badana</u> : desloratadyna w początkowej dawce 5 mg/dobę (n=40). <u>Grupa kontrolna</u> : lewocetyryzyna w początkowej dawce 5 mg/dobę (n=40). W obu grupach zwiększono dawki do: 10 mg, 20 mg/dobę w odstępach co tygodniowych. W 3. tygodniu możliwa była zmiana leczenia na alternatywne w dawce 20 mg/dobę. Brak możliwości stosowania innych leków w trakcie badania.	- ocena dyskomfortu związanego z objawami choroby w skali VAS, - zmiany nasilenia bąbli pokrzywkowych, - ustępowanie objawów w zależności od dawki leku [główny punkt badania], - ocena jakości życia w skali CU-Q2oL, - częstość występowania senności i poszczególnych działań niepożądanych	<u>Okres leczenia</u> : 4 tygodnie (7 dni dla określonej dawki leku). <u>Okres obserwacji</u> : 4 tygodnie.	4
Potter 2009 [11], [NCT00264303] [12]	Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i> .	886 pacjentów w wieku powyżej 18 roku życia, z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Analizowana populacja: ITT.	<u>Grupa badana</u> : desloratadyna 5 mg/dobę (n=448). <u>Grupa kontrolna</u> : lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=438). Brak możliwości stosowania innych leków w trakcie badania.	- zmiany nasilenia świądu [główny punkt badania] i czas trwania świądu w czasie ostatnich 24 godzin, - zmiany nasilenia objawów chwilowych – liczba i wielkość bąbli, - ocena jakości życia w skali DLQI, - wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, - ogólna ocena zadowolenia z leczenia, - częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.	<u>Okres leczenia</u> : 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji</u> : 4 tygodnie.	5
Podsumowanie badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy we wskazaniu: pokrzywka						
Meta-analiza	Wszystkie badania to badania RCT, z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w układzie równoległym, typu II A, <i>non-inferiority</i> . Wszystkie opisane zostały również na podstawie pełnych tekstów.	Populacja pacjentów z przewlekłą idiopatyczną pokrzywką, w zbliżonym przedziale wiekowym. We wszystkich badaniach populacje analizowane to: ITT.	We wszystkich badaniach zastosowano identyczne dawki desloratadyny i lewocetyryzyny (choć w badaniu [10] dopuszczono możliwość zwiększenia dawki leków). Ponadto, we wszystkich badaniach w czasie ich trwania nie można było stosować innych leków.	W badaniach analizowana identyczne punkty końcowe: - zmiany nasilenia bąbli pokrzywkowych [10] oraz zmiany nasilenia objawów chwilowych [11]-[12], - częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych. W obu badaniach oceniano też jakość życia, jedna oceny dokonano na podstawie innych skal: CU-Q2oL [10] i DLQI [11]-[12].	Identyczny okres leczenia i obserwacji w badaniach.	Zbliżona punktacja w skali Jadad (4-5 punktów).

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



Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	Badanie wielośrodkowe: [11]-[12], badanie jednośrodkowe [10].					
<p>Przeprowadzenie meta-analizy wyników badań klinicznych [10] oraz [11]-[12] w zakresie oceny efektów klinicznych stosowania desloratadyny i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą idiopatyczną pokrzywką jest przeciwwskazane. Zidentyfikowane różnice pomiędzy ww. badaniami dotyczyły analizowanych populacji (rozpoznanie przewlekłej pokrzywki nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji w badaniu [10] oraz rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w populacji pacjentów włączonych do badania [11]-[12]) oraz dawkowania analizowanych leków przeciwhistaminowych (w badaniu [10] początkowa dawka zarówno desloratadyny, jak i lewocetyryzyny wynosiła 5 mg/dobę, którą następnie zwiększano do 10 mg/dobę oraz 20 mg/dobę w odstępach co tygodniowych; dodatkowo w 3. tygodniu możliwa była zmiana leczenia na alternatywne w dawce 20 mg/dobę, natomiast, w badaniu [11]-[12] obydwa leki przeciwhistaminowe stosowano w stałej dawce wynoszącej 5 mg/dobę przez okres 4 tygodni leczenia). Niemniej jednak w publikacji [10] przedstawiono wyniki obserwowane w pierwszym tygodniu leczenia, w czasie którego stosowano desloratadynę lub lewocetyryzynę w dawce 5 mg/dobę, również w publikacji [11] przedstawiono wyniki raportowane w pierwszym tygodniu leczenia. Zestawienie punktów końcowych analizowanych w badaniach i przedstawionych w publikacji [10] oraz [11]-[12] nie pozwoliło na wyekstrahowanie wyników dla podobnie definiowanych punktów końcowych; w badaniu [10] określono liczbę pacjentów, u których raportowano ustąpienie objawów pokrzywki ogółem, natomiast w badaniu [11]-[12] przedstawiono odsetek pacjentów zgłaszających ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia świądu, a także zmiany nasilenia objawów pokrzywki oceniane w 4-stopniowej skali; zmiany jakości życia oceniano w oparciu o różne kwestionariusze, a wyniki przedstawiono w postaci parametrów dychotomicznych (odsetek pacjentów) [10] oraz parametrów ciągłych (zmiana punktacji) [11]-[12]. Podsumowując, przeprowadzenie meta-analizy wyników ww. badań klinicznych w zakresie oceny efektów klinicznych stosowania desloratadyny i lewocetyryzyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną nie jest możliwe ze względu na brak przedstawienia wyników dla identycznie definiowanych punktów końcowych w obu badaniach i raportowanych dla okresu obserwacji wynoszącego 1 tydzień.</p>						
<p>Alergia (zmiany skórne)</p> <p>Zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne: [14], [15]-[16]. Badanie [15]-[16] na wstępie wykluczono z rozważań ponieważ zostało opisane jedynie na podstawie abstraktu i danych z rejestru (brak publikacji pełnotekstowej), co w opinii analityków stanowi przeciwwskazanie do przeprowadzenia meta-analizy z uwzględnieniem wyników z tego badania. Zatem przeprowadzenie meta-analizy wyników badań klinicznych dla wskazania: alergia jest niemożliwe.</p>						

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

Badania kliniczne dotyczące porównań bezpośrednich

Tabela 62. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [1].

Passalacqua et al., 2004 [1]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodek kliniczny we Włoszech</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku od 15 do 65 roku życia z rozpoznaniem okresowego (sezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od ≥ 2 lat i objawowym stadium choroby w momencie włączenia do badania.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=23</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w pojedynczej dawce (n=23). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=23) (okres wymywania: 7 dni).</p> <p>Terapie dodatkowe: Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania oraz w okresie wymywania.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 godziny jednym z leków, 7 dni przerwy, 24 godziny drugim z leków.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
wszyscy pacjenci poddani randomizacji ukończyli badanie.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów alergicznych (nosowych/ocznych) oceniane za pomocą wskaźnika rTSS (ang. <i>relative Total Symptom Score</i>) w czasie 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku [główny punkt badania], zmiany nasilenia alergicznych skórnych reakcji indukowanych działaniem histaminy podanej w punktowym teście skórny przed przyjęciem pojedynczej dawki leku oraz 2 i 24 godziny po przyjęciu leku, profil bezpieczeństwa (nie raportowano jednak wystąpienia żadnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem).
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie okresowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w testach skórnych, objawowe stadium choroby w momencie włączenia do badania. 		<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednoośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i>). Przedstawiono opis metody zamaskowania oraz opis metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [1].

Parametr	Desloratadyna (N=23)	Lewocetyryzyna (N=23)
Wiek, średnia (zakres)	36,7 (18-57)	
Płeć męska	19 (82,6%*)	
Wyjściowe nasilenie objawów ogólnie (rTSS)	11,53 \pm 2,2	11,3 \pm 2,5

Tabela 64. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [2].

Day et al., 2004 [2].		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodek kliniczny w Kanadzie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4 GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 16 i więcej lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa występującym przez ≥ 2 ostatnie sezony.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=373</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna w dawce pojedynczej 5 mg (n=140). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=141). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=92).</p> <p>Następnie kontrolowana ekspozycja na ściśle określone stężenie pyłku ambrozji podawanego za pomocą komory alergenowej przez okres 7 oraz 6 godzin w czasie dwóch kolejnych dni.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania określonych leków w czasie badania.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 2 dni (skuteczność kliniczna) oraz do 7 dni od przyjęcia dawki (profil bezpieczeństwa).</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
362 pacjentów ukończyło badanie.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów alergicznych (11 objawów nosowych/ocznych) oceniane za pomocą wskaźnika MSC (ang. <i>Major Symptom Complex</i>) i mierzone w 3 okresach: od godziny 10 rano do 3 popołudniu w dniu 1. (okres 1.) [główny punkt badania], od godziny 8:30 rano do 10 rano w dniu 2. (Oceniane punkty końcowe okres 2.) oraz od godziny 10 rano do 2:30 popołudniu w dniu 2. (okres 3.), częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 16 roku życia, rozpoznanie okresowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 sezonów, potwierdzone w testach skórnym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> poważne choroby systemowe, ostre infekcje górnych dróg oddechowych, w tym: zapalenie ucha środkowego, ostre zapalenie zatok w czasie ostatnich 30 dni, anatomiczne deformacje przegród nosowych, astma wymagająca stosowania leków innych niż sporadyczne przyjmowanie krótkodziałających beta-blokerów w postaci inhalacji, niecieralancja leków przeciwhistaminowych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Przedstawiono opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [2].

Parametr	Desloratadyna (N=140)	Lewocetyryzyna (N=141)	Placebo (n=92)
Wiek, średnia (SD)	35,3 (13,2)	32,7 (12,4)	32,1 (11,2)
Płeć męska	62 (44,3%)	67 (47,5%)	35 (38,0%)
Płeć żeńska	78 (55,7%)	74 (52,5%)	57 (62,0%)
Rasa/pochodzenie			
kaukaskie	137 (97,9%)	138 (97,9%)	92 (100,0%)
afrykańskie/amerykańskie	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
azjatyckie/pacyficzne	2 (1,4%)	3 (2,1%)	0 (0,0%)

Tabela 66. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [3].

Ciprandi et al., 2004 [3]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe, pilotażowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne we Włoszech</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3 GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku >18 lat z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od ≥ 2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=30</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=10). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=10) <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=10). <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
4 zrandomizowanych pacjentów wykluczono z badania z powodu stwierdzenia polipów nosa lub innych zaburzeń w obrębie przegrody nosowej.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia 5 objawów nosowych oceniane za pomocą wskaźnika TSS [główny punkt badania], zmiany drożności nosa oceniane za pomocą rynomanometrii, zmiany stężenia eozynofiliów i cytokin w wydzielinie nosowej.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 roku życia, rozpoznanie okresowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w testach skórnych, nasilenie objawów nosowych/oczných w skali TSS≥ 6 w momencie włączenia do badania zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> ostre lub przewlekłe infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 30 dni, anatomiczne deformacje przegród nosowych, stosowanie antybiotyków lub donosowych lub systemowych kortykosteroidów w czasie ostatnich 4 tygodni, ciąża lub okres karmienia piersią.
Komentarz i ograniczenia badania	
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.	

Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [3].

Parametr	Desloratadyna (n=10)	Lewocetyryzyna (n=10)	Placebo (n=10)
Wiek, średnia (SD; zakres)	26,9 (5,4; 18-34)		
Płeć męska	27 (90%*)		
Płeć żeńska	3 (10%*)		

Tabela 68. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [4].

Deruaz et al., 2004 [4]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodk: Ośrodek kliniczny w Szwajcarii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: Średnia</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 18-60 lat z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (pyłki traw).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=24</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=24). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=24). Leki podano na 4 godziny przed wykonaniem donosowych prób prowokacyjnych z wykorzystaniem roztworu alergenu (pyłki traw) o różnych stężeniach (okres wymywania: 7 dni).</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania leków mogących zaburzać wyniki w czasie badania (doustne/donosowe leki przeciwhistaminowe, sterydy, leki przeciwdepresyjne działające na receptor H1).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 godziny. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
15 pacjentów wykluczono z badania z powodu innego czynnika alergizującego niż pyłki traw, rozpoznanie przewlekłego, alergicznego nieżytu nosa lub niespecyficzne reakcje alergiczne w obrębie błony śluzowej nosa.		<ul style="list-style-type: none"> różnice w zakresie stężenia alergenu niepowodującego istotnego pogorszenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (łącznie) [główny punkt badania], zmiany nasilenia objawów, takich jak: świąd oraz niedrożność nosa w czasie 10 minut po wykonaniu próby prowokacyjnej oceniane w 10-stopniowej wizualnej skali analogowej (VAS).
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-60 lat, rozpoznanie okresowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w czasie ostatniego sezonu pylenia traw, potwierdzone w testach skórnych, zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> objawy alergicznego, bakteryjnego lub wirusowego nieżytu nosa w czasie ostatnich 2 tygodni, anatomiczne deformacje przegród nosowych (m.in. polipy), niewyrównana astma, stosowanie leków mogących zaburzać wyniki badania (doustne lub miejscowe leki przeciwhistaminowe, sterydy, leki przeciwdepresyjne o komponentie przeciwhistaminowej), ciąża lub okres karmienia piersią lub brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji, nadwrażliwość na substancje badane. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednoośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i>). Przedstawiono opis metody randomizacji, nie przedstawiono opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

W publikacji [4] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów.

Tabela 69. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [5].

Ciprandi et al., 2005 [5]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe, pilotażowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne we Włoszech</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku >18 roku życia, z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od ≥2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=30</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=10). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=10) <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=10). <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania, za wyjątkiem donosowego roztworu soli fizjologicznej.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
5 pacjentów wykluczono z badania z powodu stwierdzenia polipów nosa lub innych zaburzeń w obrębie przegrody nosowej.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia 5 objawów nosowych oceniane za pomocą wskaźnika TSS (ang. <i>Total Symptom Score</i>) [główny punkt badania], zmiany drożności nosa oceniane za pomocą rynomanometrii, zmiany stężenia eozynofiliów i cytokin w wydzielinie nosowej.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 roku życia, rozpoznanie przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w testach skórnych, nasilenie objawów nosowych/ocznych w skali TSS≥6 w momencie włączenia do badania, obecność objawów w czasie ostatnich 2 tygodni, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> alergia na pyłki, ostre lub przewlekłe infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 30 dni, anatomiczne deformacje przegród nosowych, stosowanie antybiotyków lub donosowych lub systemowych kortykosteroidów w czasie ostatnich 4 tygodni, ciąża lub okres karmienia piersią.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [5].

Parametr	Desloratadyna (n=10)	Lewocetyryzyna (n=10)	Placebo (n=10)
Wiek, średnia (SD; zakres)	26 (7,1; 18-43)		
Płeć męska	26 (86,7%*)		
Płeć żeńska	4 (13,3%*)		

Tabela 71. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [6].

Bocşan et al., 2011 [6]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednoośrodkowe badanie RCT, przeprowadzone w grupach równoległych (brak danych dotyczących zamaskowania próby).</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodek: Ośrodek kliniczny w Rumunii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2</p> <p>GRADE: niska</p>	<p>Populacja pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w oparciu o aktualnie obowiązujące wytyczne.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=79</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=39). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=40). <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
wszyscy pacjenci ukończyli badanie.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów nosowych /ocznych (4/1) oceniane za pomocą wskaźnika TSS, zmiany cytokin (IL-4, IL-8) w surowicy krwi. <p>W badaniu brak informacji o głównym punkcie końcowym badania.</p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w oparciu o obowiązujące wytyczne, potwierdzone w punktowych testach skórnych, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> ostre lub przewlekłe infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 30 dni, polipy nosa, stosowanie antybiotyków lub donosowych/ systemowych kortykosteroidów lub leków przeciwhistaminowych w czasie ostatnich 4 tygodni.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednoośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji, a także nie podano informacji odnośnie zamaskowania próby. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [6].

Parametr	Desloratadyna (N=39)	Lewocetyryzyna (N=40)
Wiek, średnia (SD)	32,89 (12,17)	28,05 (6,32)
Płeć męska	43,6% (17)	57,5% (23)
Płeć żeńska	56,4% (22)	42,5% (17)
Czas od rozpoznania [lata]	3,72	3,07
Alergen wewnątrz mieszkaniowy	94,9% (37)	67,5% (27)
Alergen zewnątrz mieszkaniowy	66,7% (26)	82,5% (33)
Nasilenie objawów		
Łagodne	33,3% (13)	25% (10)
Umiarkowane/ ciężkie	66,7% (26)	75% (30)
Miejsce zamieszkania		
Obszary miejskie	82,1% (32)	85% (34)
Obszary wiejskie	17,9% (7)	15% (6)

Tabela 73. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [7].

Lee et al., 2004 [7]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodek kliniczny w Wielkiej Brytanii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów w średnim wieku 38 ± 4 lat, z rozpoznaniem przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=16</p> <p>Schemat podania:</p> <p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=16)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg w dawce pojedynczej (n=16).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg w dawce pojedynczej (n=16).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=16).</p> <p>Następnie donosowa próba prowokacyjna za pomocą cyklicznego monofosforanu adenozyliny (AMP).</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Brak możliwości stosowania innych leków w czasie badania.</p>	<p>Okres leczenia: 24 godziny.</p> <p>Okres obserwacji: 24 godziny (dla pierwszorzędnego punktu końcowego - 60 minut po próbie prowokacyjnej).</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
wszyscy pacjenci poddani randomizacji ukończyli badanie.	<ul style="list-style-type: none"> zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos (ang. <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i>; PNIF) po upływie 60 minut od prowokacji [główny punkt badania]. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa bez jednoczesnej astmy, potwierdzone w testach skórnych, brak stosowania doustnych kortykosteroidów lub oraz antybiotyków w czasie ostatnich 3 miesięcy, adekwatna reakcja na pierwsze (ang. <i>baseline</i>), donosowe podanie AMP zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Jednoośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i>). Przedstawiono opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Nie podano informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji.</p>		

Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [7].

Parametr	Desloratadyna (n=16)	Lewocetyryzyna (n=16)	Feksofenadyna (n=16)	Placebo (n=16)
Wiek, średnia (SD)	38 (4)			
Płeć męska	7 (43,75%*)			
Płeć żeńska	9 (56,25%*)			

Tabela 75. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [8].

Layton et al., 2006 [8]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Nierandomizowane, retrospektywne badanie kohortowe. Podtyp badania: IIIC Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Wielkiej Brytanii Ocena w skali NOS: wysoka GRADE: średnia	Populacja pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Liczebność populacji ogółem: N=24 195 Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna (n=11 828). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna (n=12 367). <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> 1 miesiąc. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
nie dotyczy.	• występowanie sedacji i/lub senności.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
• nie zdefiniowano.	• nie zdefiniowano.	
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie nierandomizowane, retrospektywne, kohortowe, z grupami równoległymi. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Layton et al., 2006 [8].

Parametr	Desloratadyna (N=11 828)	Lewocetyryzyna (N=12 367)
Wiek, mediana (zakres)	37 (22–54)	37 (22–55)
Brak danych odnośnie wieku (% całej kohorty)	5 303 (38,5%)	1 998 (16,1%)
Płeć męska	4 503 (38,1%)	4 928 (39,8%)
Płeć żeńska	7 086 (59,9%)	7 201 (58,2%)
Brak danych odnośnie płci	239 (2,0%)	238 (1,9%)
Wskazanie terapeutyczne		
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa z astmą i/lub świszczącym oddechem	1 812 (15,3%)	1 598 (12,9%)
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa bez astmy i/lub świszczącego oddechu	6 189 (52,3%)	6 688 (54,1%)
Inne	3 312 (28,0%)	3 548 (28,7%)
Brak danych	515 (4,4%)	533 (4,3%)
Stosowanie leków przeciwhistaminowych w czasie ostatnich 12 miesięcy		
Tak	3 468 (29,3%)	3 950 (31,9%)
Nie	6 161 (52,1%)	6 255 (50,6%)
Brak danych	2 199 (18,6%)	2 162 (17,5%)

Badanie [9], przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby w schemacie skrzyżowanym dostępne jest tylko w postaci abstraktu, stąd też niemożliwy jest szczegółowy opis charakterystyki badania, a także opis charakterystyki uwzględnionej populacji pacjentów z atopią. W abstrakcie podano, że desloratadyna oraz cetyryzyna podawane były przez okres 7 dni, a ocenianym punktem końcowym był wpływ preparatów na zmiany nasilenia indukowanych zmian skórnych.

Tabela 77. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [10].

Staevska et al., 2010 [10]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednośrodkowe RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i></p> <p>Ośrodek: Ośrodek kliniczny w Bułgarii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 19-67 lat, z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki, nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=80</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Grupa badana: desloratadyna w początkowej dawce 5 mg/dobę (n=40).</p> <p>Grupa kontrolna: lewocetyryzyna w początkowej dawce 5 mg/dobę (n=40).</p> <p>W obu grupach zwiększono dawki do: 10 mg, 20 mg/dobę w odstępach co tygodniowych. W 3. tygodniu możliwa była zmiana leczenia na alternatywne w dawce 20 mg/dobę.</p> <p>Terapie dodatkowe:</p> <p>Brak możliwości stosowania innych leków w trakcie badania.</p>	<p>Okres leczenia: 4 tygodnie (7 dni dla określonej dawki leku).</p> <p>Okres obserwacji: 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
3 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu.		<ul style="list-style-type: none"> ocena dyskomfortu związanego z objawami choroby w skali VAS, zmiany nasilenia bąbli pokrzywkowych, ustępowanie objawów w zależności od dawki leku [główny punkt badania], ocena jakości życia w skali CU-Q2oL, częstość występowania senności i poszczególnych działań niepożądanych.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w oparciu o obowiązujące wytyczne EAACI/ GA²LEN/EDF, wcześniejsze stosowanie standardowych dawek leków przeciwhistaminowych I lub/i II generacji, obecność objawów od co najmniej 6 tygodni, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> obecność pokrzywki fizycznej, naczyniowej, dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego z braku inhibitora dla esteraazy C1, ciąża, okres karmienia piersią, poważne schorzenia systemowe lub psychiatryczne wymagające stosowania: inhibitorów konwertazy dla angiotensyny, leków antypsychotycznych lub przeciwdepresyjnych, inne schorzenia skóry konieczność stosowania kortykosteroidów lub leków przeciwleukotrienowych w czasie ostatnich 2 miesięcy, istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniu EKG, morfologii krwi i testach biochemicznych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Przedstawiono opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [10].

Parametr	Desloratadyna (N=40)	Lewocetyryzyna (N=40)
Wiek, średnia (zakres)	36,7 (19-67)	36,4 (19-61)
Płeć męska	11 (28%)	16 (40%)
Płeć żeńska	29 (72%)	24 (60%)
Wyjściowe nasilenie bąbli, średnia (SEM)	2,58 (0,10)	2,48 (0,09)
Wyjściowe nasilenie świądu, średnia (SEM)	2,58 (0,10)	2,45 (0,09)
Dodatni wynik testu ASST	25 (62%)	22 (55%)
Wcześniejsze leczenie		
Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji	34 (85%)	34 (85%)
Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji	13 (32%)	14 (35%)
Inhibitory receptora H2	2 (5,0%)	1 (2,5%)
Kortykosteroidy	29 (72%)	29 (72%)

Tabela 79. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [11]-[12].

Potter et al., 2009 [11]-[12]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i></p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne na świecie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku powyżej 18 roku życia, z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=886</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=448). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=438). <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania innych leków w trakcie badania.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<p>z udziału w badaniu wycofało się łącznie 6,5% pacjentów z grupy badanej oraz 5,7% pacjentów z grupy kontrolnej.</p>		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia świądu i czas trwania świądu w czasie ostatnich 24 godzin, zmiany nasilenia objawów chwilowych – liczba i wielkość bąbli, ocena jakości życia w skali DLQI, wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, ogólna ocena zadowolenia z leczenia, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej regularna obecność objawów od co najmniej 6 tygodni w czasie ostatnich 3 miesięcy, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> obecność pokrzywki fizycznej, naczyńniowej, związanej ze stosowaniem określonych leków, dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego z braku inhibitora dla esteraazy C1, ciąża, okres karmienia piersią, poważne schorzenia systemowe lub choroby skórne, stosowanie doustnych lub miejscowych kortykosteroidów w czasie ostatnich 4 tygodni, stosowanie desloratadyny, lewocetyryzyny, loratadyny lub cetyryzyny w czasie ostatnich 10 dni, stosowanie astemizolu w czasie ostatnich 12 tygodni, stosowanie ketotifenu w czasie ostatnich 2 tygodni, stosowanie leków przeciwleukotrienowych w czasie ostatnich 3 dni, stosowanie leków działających w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (leków uspokajających, przeciwdepresyjnych, sedatywnych, nasennych lub przeciwpadaczkowych).
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody randomizacji oraz opis metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji</p>		

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [11]-[12].

Parametr	Desloratadyna (N=448)	Lewocetyryzyna (N=438)
Wiek, średnia (SD)	42,85 (14,86)	43,36 (15,31)
Płeć męska	142 (31,7%)	154 (35,2%)
Płeć żeńska	306 (68,3%)	284 (64,8%)
Wyjściowe, średnie nasilenie świądu, średnia (SD) ^	2,22 (0,54)	2,19 (0,53)
Wyjściowy, średni czas trwania świądu (SD) ^	2,13 (0,65)	2,11 (0,64)
Wyjściowa, średnia liczba bąbli, średnia (SD) ^	1,85 (0,65)	1,83 (0,66)
Wyjściowa, średnia wielkość bąbli (SD) ^	1,93 (0,70)	1,93 (0,73)
Wyjściowe, łączne nasilenie objawów pokrzywki	4,07 (1,05)	4,02 (1,09)
Rasa		
kaukaska	366 (81,7%)	357 (81,5%)
czarna	6 (1,3%)	7 (1,6%)
azjatycka/pacyficzna	61 (13,6%)	60 (13,7%)
inna	15 (3,3%)	14 (3,2%)

^ nasilenie objawów oceniane w 4-stopniowej skali (0-3).

Badanie [13], przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby w grupach równoległych dostępne jest tylko w postaci abstraktu, stąd też niemożliwy jest szczegółowy opis charakterystyki badania, a także opis charakterystyki uwzględnionej populacji pacjentów. W badaniu tym porównywano efektywność kliniczną desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych przez okres 6 tygodni u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.

Tabela 81. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [14].

Frossard et al., 2008 [14]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i></p> <p>Ośrodk: Ośrodek kliniczny we Francji</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów z atopią.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=18</p> <p>Schemat podania: <i>Grupa badana:</i> desloratadyna w dawce pojedynczej 5 mg (n=18). <i>Grupa kontrolna:</i> lewocetyryzyna w dawce pojedynczej 5 mg (n=18). Następnie skórna próba prowokacyjna.</p> <p>Terapie dodatkowe: brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 godziny.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
wszyscy pacjenci poddani randomizacji ukończyli badanie.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia indukowanych zmian skórnych (bąble pokrzywkowych i rumienia).
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-50 lat, występowanie alergii w wywiadzie, dodatni wynik testu skórniego oraz immunochemicznego dla dwóch najbardziej pospolitych alergenów: pyłki traw/drzew, roztocza kurzu domowego, naskórek kota lub psa, brak alergicznych objawów w czasie co najmniej 1 ostatniego miesiąca, negatywny wynik testu ciążyowego, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, dobry ogólny stan zdrowia. 		<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe lub ostre choroby, zaburzenia funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, wątroby, nerek, żołądki i/lub jelit, zaburzenia hormonalne, neurologiczne lub psychiatryczne, zaburzenia wchłaniania i metabolizmu ksenobiotyków, picie powyżej 5 filiżanek kawy dziennie, nietolerancja substancji badanych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i>). Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji		

Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [14].

Parametr	Desloratadyna (N=18)	Lewocetyryzyna (N=18)
Wiek, zakres	18,5 - 48,1	
Płeć męska	9 (50%)	
Płeć żeńska	9 (50%*)	
Rasa kaukaska	18 (100%)	

Badanie [15]-[16], przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby dostępne jest tylko w postaci abstraktu oraz wyników ze strony rejestrów badań klinicznych, stąd też niemożliwy jest szczegółowy opis charakterystyki badania, a także opis charakterystyki uwzględnionej populacji pacjentów. W badaniu tym porównywano wpływ desloratadyny, lewocetyryzyny oraz placebo stosowanych przez okres 8 dni na zmianę nasilenia indukowanych zmian skórnych u pacjentów z atopią.

Badania kliniczne potencjalnie przydatne do porównania pośredniego

Wyniki badań klinicznych [20], [21], [22], dotyczących bezpośredniego porównania desloratadyny z placebo nie zostały ostatecznie wykorzystane do porównań pośrednich desloratadyny z loratadyną lub cetyryzyną, ani też nie zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa desloratadyny ze względu na brak danych w zakresie profilu bezpieczeństwa. Stąd też charakterystyki metod przeprowadzenia ww. badań oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów nie zostały szczegółowo opisane w niniejszej analizie klinicznej.

Desloratadyna – okresowe (sezonowy) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Tabela 83. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [17]-[18].

Bousquet et al., 2009 [17]-[18]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i></p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne na świecie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, rozpoznanym od ≥ 2 lat (zgodnie z wytycznymi ARIA).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=547</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=276). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=271).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 15 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 15 dni.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
7 pacjentów stosujących desloratadynę oraz 11 pacjentów stosujących placebo zostało wycofanych z badania.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia 5 objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika T5SS (ang. <i>total symptom score</i>) w czasie ostatnich 24 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), odpowiedź na leczenie, zmiany nasilenia objawów w skali VAS, ocena jakości życia.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 roku życia, rozpoznanie okresowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat na podstawie objawów i kryteriów zdefiniowanych w wytycznych ARIA (objawy obecne <4 dni /tydzień lub <4 kolejne tygodnie w roku), objawy umiarkowanie lub ciężko nasilone. 		<ul style="list-style-type: none"> stosowanie innych leków przeciwalergicznymi w okresie 14 dni przed włączeniem do badania.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [17]-[18].

Parametr	Desloratadyna (N=276)	Placebo (N=271)
Wiek, średnia (SD)	33,8 (12,0)	34,6 (12,8)
Płeć męska	44%	39%
Płeć żeńska	56%*	61%*
Współistniejąca astma	16,7%	17,0%

Tabela 85. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [19].

Meltzer et al., 2006 [19]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i></p> <p>Ośrodek: 1 ośrodek kliniczny w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku od 18 do 60 lat z objawowym, okresowym (sezonowym) zapaleniem błony śluzowej nosa o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, rozpoznanym od ≥ 2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=218</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=108). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=110).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
łącznie 4 pacjentów z każdej z grup nie ukończyło badania.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), zmiany przepływu nosowego - rynomaniometria, ocena jakości życia w skali RQLQ.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-60 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w 		<ul style="list-style-type: none"> niestabilna astma oskrzelowa, polipy nosa, istotne klinicznie, powikłane zapalenie zatok w wywiadzie,

punktowym teście skórnym.	<ul style="list-style-type: none"> ostre infekcje górnych dróg oddechowych lub zatok w czasie ostatnich 2 tygodni.
Komentarz i ograniczenia badania	
Jednośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i>). Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.	

Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [19].

Parametr	Desloratadyna (N= 108)	Placebo (N=110)
Wiek, średnia (SD)	32,3 (10,0)	32,0 (10,2)
Płeć męska	42 (38,9%)	48 (43,6%)
Płeć żeńska	66 (61,1%)	62 (56,4%)
Czas trwania okresowego ANN [lata], średnia (SD)	21,0 (11,2)	19,5 (9,8)
Współistniejący przewlekły ANN	105 (97,2%)	107 (97,3%)
Rasa		
kaukaska	66 (61,1%)	72 (65,5%)
czarna	14 (13,0%)	10 (9,1%)
latynoska	21 (19,4%)	21 (19,1%)
azjatycka	5 (4,6%)	5 (4,5%)
inne	2 (1,9%)	2 (1,8%)

Tabela 87. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [23].

Pradalier et al., 2007 [23]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne we Francji</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 18 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat (pyłki traw).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=483</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=234). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=249).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
51 pacjentów zostało wykluczonych z badania.		<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórnym (w kierunku pyłków traw), objawy o co najmniej umiarkowanym nasileniu. 		<ul style="list-style-type: none"> polipy nosa lub inne anomalie w obrębie przegrody nosowej, istotne klinicznie, powikłane zapalenie zatok w wywiadzie, infekcje górnych dróg oddechowych lub zatok wymagające stosowania antybiotyków w czasie ostatnich 2 tygodni, infekcje wirusowe w czasie ostatnich 7 dni, ciąża lub okres karmienia piersią, brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji, immunoterapia lub stosowanie długodziałających kortykosteroidów donosowych w czasie ostatnich 30 dni, konieczność przewlekłego stosowania kortykosteroidów, stosowanie leków przeciwleukotrienowych lub ketotifenu w czasie ostatnich 14 dni, konieczność stosowania leków obkurczających śluzówkę nosa lub miejscowych leków przeciwhistaminowych lub donosowych steroidów.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [23].

Parametr	Desloratadyna (N= 234)	Placebo (N=249)
Wiek, średnia (SD)	32,7 (10,7)	32,4 (11)
Płeć męska	121 (51,7%)	129 (51,8%)
Płeć żeńska	113 (48,3%)	120 (48,2%)
Czas trwania okresowego ANN [lata], średnia (SD)	11,3 (8,2)	11,4 (8,3)
Wyjściowe nasilenie objawów, średnia (SD)		
Nasilenie objawów łącznie (TSS)	12,3 (2,7)	12,3 (2,6)
Nasilenie objawów nosowych (TNSS)	8,7 (1,9)	8,7 (1,8)
Nasilenie objawów nienosowych (TNNSS)	3,6 (1,3)	3,6 (1,4)
Nasilenie niedrożności nosa	2,5 (0,5)	2,4 (0,5)

Tabela 89. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [24].

Salmun et al., 2002 [24]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>. Ośrodki: 29 ośrodków klinicznych w USA Ocena w skali Jadad: 4 GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat (pyłki traw, drzew). Liczebność populacji ogółem: N=346 Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna 2,5; 5; 7,5; 10 lub 20 mg/dobę (5 mg/dobę, n=172). Grupa kontrolna: placebo (n=174).</p>	<p>Okres leczenia: 2 tygodnie. Okres obserwacji: 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
58 pacjentów nie ukończyło badania.	<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach rannych, profil bezpieczeństwa. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórnym (w kierunku pyłków traw lub drzew), dobry ogólny stan zdrowia, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> znana nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe, polipy nosa lub inne anomalie w obrębie przegrody nosowej, istotne klinicznie, powikłane zapalenie zatok w wywiadzie, bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych lub zatok w czasie ostatnich 2 tygodni, infekcje wirusowe w czasie ostatnich 7 dni, ciąża lub okres karmienia piersią, immunoterapia lub stosowanie długodziałających kortykosteroidów donosowych w czasie ostatnich 30 dni, konieczność przewlekłego stosowania kortykosteroidów w inhalacjach z powodu astmy, konieczność stosowania leków obkurczających śluzówkę nosa lub miejscowych leków przeciwhistaminowych lub donosowych steroidów. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania oraz podano opis metody randomizacji, niemniej jednak została ona oceniona jako nieodpowiednia. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [24].

Parametr	Desloratadyna					Placebo (N=174)
	2,5 mg (N=173)	5 mg (N=172)	7,5 mg (N=173)	10 mg (N=172)	30 mg (N=172)	
Wiek, średnia (zakres)	34 (13-73)	34 (12-75)	34 (12-73)	34 (12-70)	34 (12-72)	35 (12-63)
Płeć męska	73	68	68	71	62	81
Płeć żeńska	100	104	105	101	110	93
Czas trwania okresowego ANN [lata], średnia (zakres)	18 (2-60)	18 (2-55)	16 (2-50)	17 (2-49)	16 (2-48)	17 (2-50)

Tabela 91. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [25].

Horak et al., 2003 [25]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodek kliniczny w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, o łagodnym nasileniu niedrożności nosa (lub braku tego objawu), rozpoznany od ≥ 2 lat, odpowiadający na leczenie lekami przeciwhistaminowymi, poddani 6-godzinnej, kontrolowanej ekspozycji na działanie alergenów (pyłki traw).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=43</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=43). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=43).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień (+ 10 dni okresu wymywania).</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
3 pacjentów wycofanych zostało z badania, a 1 pacjent został utracony z okresu obserwacji.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia niedrożności nosa, analiza przepływu nosowego, nasilenie sekrecji wydzieliny błony śluzowej nosa, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórny (w kierunku pyłków traw) lub teście immunochemicznym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. 		<ul style="list-style-type: none"> astma wymagająca leczenia, inne choroby, które mogą zaburzać wyniki badania, znana nadwrażliwość na badane leki przeciwhistaminowe, infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 30 dni, ciąża lub okres karmienia piersią.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednoośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i>). Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [25].

Parametr	Desloratadyna (N=43)	Placebo (N=43)
Wiek, średnia (SD)	24,4 (3,1)	
Płeć męska	18 (42%)	
Płeć żeńska	25 (58%)	
Czas trwania okresowego ANN [lata], średnia (SD)	12,4 (6,4)	
Rasa kaukaska	43 (100%)	

Tabela 93. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [26].

Horak et al., 2002 [26]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodek kliniczny w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, o łagodnym nasileniu niedrożności nosa (lub braku tego objawu), rozpoznany od ≥ 2 lat, odpowiadający na leczenie lekami przeciwhistaminowymi, poddani 6-godzinnej, kontrolowanej ekspozycji na działanie alergenów (pyłki traw).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=46</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=46). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=46).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień (+ 10 dni okresu wymywania).</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
łącznie 2 pacjentów nie ukończyło badania.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia niedrożności nosa, analiza przepływu nosowego.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórny (w kierunku pyłków traw) lub teście immunochemicznym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. 		<ul style="list-style-type: none"> astma wymagająca leczenia, inne choroby, które mogą zaburzać wyniki badania (zaburzenia pracy nerek, wątroby lub układu sercowo-naczyniowego), znana nadwrażliwość na badane leki przeciwhistaminowe, infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 30 dni, ciąża lub okres karmienia piersią.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednoośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i>). Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [26].

Parametr	Desloratadyna (N=47)	Placebo (N=47)
Wiek, średnia (SD)	25,0 (3,4)	
Płeć męska	22 (48%)	
Płeć żeńska	24 (52%)	
Czas trwania okresowego ANN [lata], średnia (SD)	12,1 (5,1)	
Rasa kaukaska	45 (98%)	
Rasa czarna	1 (2%)	

Tabela 95. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [27].

Nayak et al., 2001 [27]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodek: Ośrodek kliniczny w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=346</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna 5 mg/dobę (n=172). Grupa kontrolna: placebo (n=174).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
wszyscy pacjenci ukończyli badanie.		<ul style="list-style-type: none"> • zmiany nasilenia niedrożności nosa, • zmiany nasilenia innych objawów alergicznych; nosowych i ocznych, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat, • rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórny, • umiarkowane nasilenie objawów w momencie włączenia do badania. 		<ul style="list-style-type: none"> • astma wymagająca przewlekłego stosowania inhalowanych lub systemowych kortykosteroidów, • infekcje górnych dróg oddechowych, katar bakteryjny/ wirusowy lub istotne klinicznie zapalenie zatok w czasie skryningu, • ciąża lub okres karmienia piersią, • konieczność stosowania leków obkurczających śluzówkę nosa lub miejscowych leków przeciwhistaminowych lub donosowych steroidów.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [27].

Parametr	Desloratadyna (N= 172)	Placebo (N=174)
Grupa wiekowa, średnia		
12-17 lat	26	22
18-65 lat	143	152
>65 lat	3	0
Płeć męska	68	81
Płeć żeńska	104	93
Czas trwania okresowego ANN [lata], średnia (SD)	18	17
Rasa		
kaukaska	129	131
czarna	20	25
azjatycka	6	5
latynoska	12	9
inne	5	4

Tabela 97. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [28].

Demoly et al., 2009 [28]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 34 ośrodki kliniczne we Francji</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 18 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat (pyłek cyprysu).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=224</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=113). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=111).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
46 pacjentów przyjmujących desloratadynę oraz 54 pacjentów przyjmujących placebo nie ukończyło badania.		<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiana przepływu nosowego, zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w punktowym teście skórny lub teście immunochemicznym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. 		<ul style="list-style-type: none"> choroby, które mogą zaburzać wyniki badania (zaburzenia pracy nerek, wątroby lub układu sercowo-naczyniowego), infekcje górnych dróg oddechowych lub zatok wymagające stosowania antybiotyków w czasie ostatnich 2 tygodni, infekcje wirusowe dróg oddechowych w czasie ostatnich 7 dni, ciąża lub okres karmienia piersią, anomalie w obrębie przegrody nosowej.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ni opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [28].

Parametr	Desloratadyna (N= 118)	Placebo (N=115)
Wiek, średnia (SD)	40,3 (13,8)	39,2 (12,4)
Płeć męska	49,2%*	38,3%*
Płeć żeńska	60 (50,8%)	71 (61,7%)
Wyjściowe nasilenie objawów nosowych (TNSS)	8,6 (1,7)	8,9 (1,9)
Wyjściowa ocena jakości życia RQLQ	3,3, (0,9)	3,3 (1,1)

Tabela 99. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [29].

Raphael et al., 2006 [29]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 14 ośrodków klinicznych w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (pyłki roślin zielnych).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=86</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=43). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=43).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień w sezonie jesiennym.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
łącznie 21 pacjentów nie ukończyło badania.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów nosowych ocenianych za pomocą wskaźnika TNSS oraz objawów ogólnych w skali TSS w czasie 24 godzin, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-65 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w punktowym teście skórny lub teście immunochemicznym, co najmniej umiarkowane nasilenie objawów. 		<ul style="list-style-type: none"> astma lub inne istotne klinicznie choroby układu oddechowego wymagające przewlekłego leczenia, choroby, które mogą zaburzać wyniki badania, bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych lub zatok w czasie ostatnich 2 tygodni, ciąża lub okres karmienia piersią, anomalie w obrębie przegrody nosowej, brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię lekami przeciwhistaminowymi w wywiadzie.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania oraz opis metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [29].

Parametr	Desloratadyna (N=201)	Placebo (N=203)
Wiek, średnia (SD)	34,0 (13,57)	36,4 (13,00)
Płeć męska	89 (44,3%)	84 (41,4%)
Płeć żeńska	112 (55,7%)	119 (58,6%)
Rasa		
kaukaska	149 (74,1%)	157 (77,3%)
czarna	21 (10,4%)	23 (11,3%)
latynoska	23 (11,4%)	15 (7,4%)
azjatycka/pacyficzna	4 (2,0%)	5 (2,5%)
inne	0%	0%

Tabela 101. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [30].

Berger et al., 2006 [30]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority (vs placebo), non-inferiority (vs feksofenadyna).</i></p> <p>Ośrodki: 34 ośrodki kliniczne w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥12 lat z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=722</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna 5 mg/dobę (n=290). Grupa kontrolna: placebo (n=144). Grupa kontrolna: feksofenadyna 180 mg/dobę (n=288).</p>	<p>Okres leczenia: 15 dni. Okres obserwacji: 15 dni.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
łącznie 28 pacjentów nie ukończyło badania.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach rannych, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥12 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórny, brak innych, istotnych klinicznie chorób mogących zaburzać wyniki badania (w przypadku astmy – tylko pacjenci z łagodnymi, okresowymi objawami). 		<ul style="list-style-type: none"> katar bakteryjny/ wirusowy, infekcje górnych dróg oddechowych wymagające stosowania antybiotyków w czasie ostatnich 2 tygodni, zapalenie zatok o istotnym klinicznie przebiegu (aktualnie lub więcej niż 2 epizody w czasie ostatniego roku), anomalie w obrębie przegrody nosowej, np. polipy.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania oraz opis metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 102. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [30].

Parametr	Desloratadyna (N=290)	Feksofenadyna (N=288)	Placebo (N=144)
Płeć żeńska	196 (67,6%)	183 (63,5%)	100 (69,4%)
Wiek, średnia (SD)	34,3 (13,41)	34,5 (4,09)	35,3 (14,53)
Czas trwania okresowego ANN [lata], średnia (SD)	18,4 (1,32)	18,5 (11,62)	19,6 (12,20)
Rasa			
kaukaska	299 (79,0%)	237 (82,3%)	112 (77,8%)
czarna	56 (19,3%)	42 (14,6%)	26 (18,1%)
inne	5 (1,7%)	9 (3,1%)	6 (4,2%)
pochodzenie latynoskie	10 (3,4%)	10 (3,5%)	5 (3,5%)
Sezon występowania objawów ANN			
wiosna	247 (85,2%)	247 (85,8%)	125 (86,8%)
lato	90 (31,0%)	84 (29,2%)	44 (30,6%)
jesień	285 (96,3%)	285 (99,0%)	143 (99,3%)
zima	37 (12,8%)	40 (13,9%)	21 (14,6%)

Tabela 103. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [31].

Bachert et al., 2009 [31]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority (vs placebo), non-inferiority (vs bilastyna).</i></p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w 8 krajach w Europie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 12-70 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od ≥ 2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=720</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=242). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=245). <u>Grupa kontrolna:</u> bilastyna 20 mg/dobę (n=233).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<p>3,7% pacjentów stosujących desloratadynę, 4,2% pacjentów stosujących bilastynę oraz 9% pacjentów z grupy placebo nie ukończyło badania.</p>		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-70 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórny, o co najmniej umiarkowanym nasileniu objawów w momencie włączenia do badania. 		<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe w wywiadzie, stosowanie leków przeciwhistaminowych działających na receptory H1 lub H2 w czasie ostatnich 3 dni lub 6 tygodni, stosowanie systemowych lub donosowych kortykosteroidów w czasie ostatnich 4 tygodni, stosowanie donosowych lub systemowych leków obkurczających śluzówkę nosa w czasie 3 dni przed randomizacją, zaburzenia funkcjonowania nerek, wątroby lub układu sercowo-naczyniowego, ostre bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych lub zatok w czasie ostatnich 2 tygodni, anomalia w obrębie przegrody nosowej, np. polipy nosa, zabiegi operacyjne w obrębie jamy nosowej w czasie ostatnich 6 miesięcy, immunoterapia lub stosowanie leków oddziałujących na ośrodkowy układ nerwowy.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania oraz opis metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.</p>		

Tabela 104. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [31].

Parametr	Desloratadyna (N=242)	Bilastyna (N=233)	Placebo (N=245)
Wiek, średnia (SD)	29,8 (10,6)	30,6 (11,0)	30,6 (10,6)
Płeć męska	126 (52,1%)	121 (51,9%)	118 (48,2%)
Rasa kaukaska	240 (99,2%)	231 (99,1%)	241 (98,4%)
Czas od zdiagnozowania ANN [lata], mediana (zakres)	7,0 (4–13)	7,0 (4–14)	7,0 (4–13)
Alergeny zidentyfikowane w czasie punktowego testu skórny (% pacjentów z >3)	63 (26,1%)	63 (27,0%)	64 (26,4%)
Wyjściowe, średnie nasilenie objawów (TSS)	13,0 (4,0)	12,9 (3,9)	12,8 (4,1)
Wyjściowe, średnie nasilenie objawów nosowych (TSS)	7,7 (2,1)	7,5 (2,1)	7,4 (2,2)
Wyjściowe, średnie nasilenie objawów nienosowych (TSS)	5,3 (2,4)	5,4 (2,3)	5,4 (2,5)
Wyjściowa, średnia ocena dyskomfortu w związku z objawami (VAS: 0-100)	69,8 (16,9)	69,4 (15,1)	69,2 (15,6)

Tabela 105. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [32].

Dumitru et al., 2011 [32]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i></p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Niemczech</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów Pacjenci z okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, ale bez objawów nosowych w momencie włączenia, poddani donosowej prowokacji roztworem alergenu (pyłki traw).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=18</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=18). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=18).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 5 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 5 dni.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
wszyscy pacjenci ukończyli badanie.		<ul style="list-style-type: none"> z zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniane w skali VAS, analiza przepływu nosowego, zmiany stężenia mediatorów reakcji alergicznej w wydzielinie nosowej, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórnym (w kierunku pyłków traw), o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, 		<ul style="list-style-type: none"> astma, katar bakteryjny/ wirusowy, zapalenie zatok, stosowanie innych leków przeciwalergicznych lub przeciwzapalnych, ciąża.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i>). Podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 106. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [32].

Parametr	Desloratadyna (N=18)	Placebo (N=18)
Wiek, średnia (zakres)	29,3 (21-51)	
Płeć męska	7 (38,9%)	
Płeć żeńska	11 (61,1%)	

Desloratadyna – przewlekłe (całoroczne) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Tabela 107. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [33]-[35].

Bousquet et al., 2010 [33], Zuberbier 2009 [34], [35]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i></p> <p>Ośrodki: 83 ośrodki kliniczne w 15 krajach na świecie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat zgodnie z kryteriami ARIA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=716</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=360). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=356).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni (ocena skuteczności także dla pierwszych 4 tygodni).</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
łącznie 59 pacjentów stosujących desloratadynę oraz 95 pacjentów stosujących placebo nie ukończyły badania.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia 5 objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika T5SS w czasie ostatnich 24 godzin oraz objawów chwilowych (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), odpowiedź na leczenie, zmiany nasilenia objawów w skali VAS, ocena jakości życia, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, rozpoznanie przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, zgodnie z klasyfikacją wytycznych ARIA, umiarkowanie lub ciężkie nasilenie objawów. 		<ul style="list-style-type: none"> stosowanie jakichkolwiek leków przeciwhistaminowych w okresie skryningu.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 108. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [33]-[35].

Parametr	Desloratadyna (N=360)	Placebo (N=356)
Wiek, średnia (SD)	34,0 (12,1)	33,9 (12,3)
Płeć męska	42%	44%
Współistniejąca astma	38 (18,2%)	35 (16,5%)

Tabela 109. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [36].

Kim et al., 2006 [36]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>. Ośrodki: 56 ośrodków w USA oraz 11 - na świecie Ocena w skali Jadad: 3 GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z przewlekłym (całorocznym) zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Liczebność populacji ogółem: N=1 179 Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna 5 mg/dobę (n=591). Grupa kontrolna: placebo (n=588).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
łącznie 9% pacjentów nie ukończyło badania.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin (pomiar w godzinach porannych i wieczornych), zmiany przepływu nosowego, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, rozpoznanie przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórny, dobry ogólny stan zdrowia, brak innych chorób mogących zaburzać wyniki badania. 		<ul style="list-style-type: none"> katar bakteryjny/ wirusowy, astma wymagająca przewlekłego stosowania inhalowanych lub systemowych kortykosteroidów, ostre lub przewlekłe zapalenie zatok o istotnym klinicznie przebiegu, anomalie w obrębie przegrody nosowej, np. polipy, konieczność przewlekłego stosowania miejscowych/ donosowych leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów lub leków obkurczających śluzówkę nosa.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 110. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [36].

Parametr	Desloratadyna (N=591)	Placebo (N=588)
Wiek, średnia	35	
Płeć męska	34%*	
Płeć żeńska	66%	
Rasa kaukaska	83%	
Wyjściowe, średnie nasilenie objawów (TSS)	14,3	14,2
Wyjściowe, średnie nasilenie objawów nosowych (TSS)	8,5	8,5
Wyjściowe, średnie nasilenie objawów nienosowych (TSS)	5,8	5,7

Tabela 111. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [37].

Simons et al., 2003 [37]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 33 ośrodki kliniczne w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z objawowym przewlekłym (całorocznym) zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznanym od ≥ 2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=676</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=337). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=339).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
20 (5,93%) pacjentów stosujących desloratadynę oraz 22 (6,48%) z grupy kontrolnej nie ukończyło badania.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych w godzinach porannych, ocena nasilenia niedrożności nosa, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, rozpoznanie przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórnym, dobry ogólny stan zdrowia, brak innych chorób mogących zaburzać wyniki badania, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji. 		<ul style="list-style-type: none"> anomaliae w obrębie przegrody nosowej, np. polipy, okresowe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, infekcje górnych dróg oddechowych wymagające stosowania antybiotyków w okresie ostatnich 14 dni, wirusowe infekcje w okresie ostatnich 7 dni, ostre lub przewlekłe zapalenie zatok o istotnym klinicznie przebiegu, katar bakteryjny/ wirusowy, astma wymagająca przewlekłego stosowania inhalowanych lub systemowych kortykosteroidów, znane reakcje niepożądane na co najmniej 2 klasy leków przeciwhistaminowych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, a także opis metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [37].

Parametr	Desloratadyna (N=337)	Placebo (N=339)
Wiek, średnia (zakres)	34,7 (12-68)	34,8 (11-79)
Płeć męska	108 (32%)	91 (27%)
Płeć żeńska	229 (68%)	248 (73%)
Rasa		
kaukaska	275 (82%)	279 (82%)
czarna	19 (6%)	24 (7%)
azjatycka	6 (2%)	5 (1%)
latynoska	34 (10%)	28 (8%)
inne	3 (<1%)	3 (<1%)

Tabela 113. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [38].

Holmberg et al., 2009 [38]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i></p> <p>Ośrodki: 115 ośrodków we Francji oraz Szwecji</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 18-65 lat z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów po ekspozycji na alergen.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=584</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=293). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=291).</p>	<p>Okres leczenia: 4 tygodnie. Okres obserwacji: 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
wszyscy pacjenci ukończyli badanie.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia niedrożności nosa, ocena jakości życia w skali RQLQ, zmiany nasilenia objawów ogólnych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, a także indywidualnych objawów nosowych i ocznych ocenianych w godzinach porannych i wieczornych, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-65 lat, rozpoznanie przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzony w punktowym teście skórnym lub teście immunochemicznym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. dobry ogólny stan zdrowia, brak innych chorób mogących zaburzać wyniki badania, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji. 		<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na inhibitory receptora H1 lub alergia na inne leki, anomalie w obrębie przegrody nosowej, np. polipy, stosowanie leków mogących zaburzać wyniki badania, astma (za wyjątkiem łagodnie nasilonej lub przejściowej), stosowanie donosowych lub systemowych kortykosteroidów lub badanych leków w czasie poprzednich 30 dni, immunoterapia w czasie poprzednich 4 miesięcy.
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednoośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [38].

Parametr	Desloratadyna (N=293)	Placebo (N=291)
Wiek, średnia (SD)	34,4 (11,6)	
Płeć męska	48%*	
Płeć żeńska	305 (52%)	

Desloratadyna – przewlekła pokrzywka, w tym przewlekła pokrzywka idiopatyczna

Tabela 115. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [39].

Monroe et al., 2003 [39]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 19 ośrodków w USA oraz 12 na świecie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami od ≥ 6 tygodni o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, zmiany widoczne ≥ 3 razy w tygodniu.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=226</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=116). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=110).</p>	<p>Okres leczenia: 6 tygodni. Okres obserwacji: 6 tygodni (ocena skuteczności także w 2. dniu oraz po 1. tygodniu leczenia).</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
97 (83,6%) pacjentów stosujących desloratadynę oraz 75 (68,2%) pacjentów z grupy kontrolnej ukończyło badanie.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 12 godzin, (ocena w godzinach porannych i wieczornych), wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej z objawami od co najmniej 6 tygodni, brak innych chorób mogących zaburzać wyniki badania, 		<ul style="list-style-type: none"> choroby wymagające stosowania leczenia farmakologicznego (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwleukotrienowe), brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię lekami przeciwhistaminowymi,

<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • konieczność stosowania inhalowanych lub doustnych kortykosteroidów w celu kontroli astmy, • stosowanie badanych leków z okresie 30 dni przed włączeniem do badania, • przewlekła pokrzywka fizykalna lub alergia na składniki pokarmowe. • ciąża I okres karmienia piersią.
Komentarz i ograniczenia badania	
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, a także opis metody randomizacji ale została ona oceniona jako nieodpowiednia. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.	

Tabela 116. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [39].

Parametr	Desloratadyna (N=116)	Placebo (N=110)
Wiek, średnia (zakres)	41,8 (13-80)	39,2 (13-84)
Płeć męska	31 (26,7%*)	25 (22,7%*)
Płeć żeńska	85 (73,3%*)	85 (77,3%*)
Czas trwania pokrzywki [lata]	5,4	6,1
Rasa		
kaukaska	86	74
czarna	5	4
azjatycka	7	8
latynoska	16	21
inne	2	3

Tabela 117. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [40].

Ring et al., 2001 [40]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne na świecie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 12-79 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami od ≥6 tygodni ze spodziewanym pogorszeniem, zmiany widoczne ≥3 razy w tygodniu.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=190</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=95). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=95).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
19 pacjentów stosujących desloratadynę oraz 32 pacjentów z grupy kontrolnej zostało wycofanych z badania.	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych (ocena w godzinach porannych i wieczornych), • wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, • odpowiedź na leczenie, • profil bezpieczeństwa. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥12 lat, • rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej z objawami od co najmniej 6 tygodni, • stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • poważne schorzenia ustrojowe, • leczenie farmakologiczne mogące zaburzać wyniki badania, • astma wymagająca stosowania leków przeciwleukotrieniowych lub przewlekłego stosowania inhalowanych lub systemowych kortykosteroidów. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody randomizacji, nie przedstawiono opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 118. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [40].

Parametr	Desloratadyna (N=95)	Placebo (N=95)
Wiek, średnia	38,9	42,0
Płeć męska/płeć żeńska	27/68	21/75
Czas trwania pokrzywki [lata], średnia (zakres)	4,3 (0-49)	6,4 (0-46)
Nasilenie świądu w czasie ostatnich 24 godzin	2,24	2,22
Nasilenie objawów (TSS) w czasie ostatnich 24 godzin	6,65	6,51

Rasa		
kaukaska	81 (85%)	85 (89%)
czarna	5 (5%)	4 (4%)
azjatycka	3 (3%)	1 (1%)
latynoska	4 (4%)	5 (5%)
rdzennie amerykańska	1 (1%)	0%
inne	1 (1%)	0%

Tabela 119. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [41]-[42].

Grob et al., 2008 [41], Ortonne et al., 2007 [42]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 40 ośrodków klinicznych we Francji</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami trwającymi od ≥ 3 tygodni oraz ze świadem i bąblami trwającymi przez ≥ 6 tygodni, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=137</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna 5 mg/dobę (n=65). Grupa kontrolna: placebo (n=72).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
5 pacjentów otrzymujących placebo zostało wycofanych z badania.		<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia w skali DLQI oraz <i>VQ-Dermato</i>, wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, zmiany nasilenia objawów w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych (ocena w godzinach porannych i wieczornych), profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej z objawami od co najmniej 6 tygodni, dobry ogólny stan zdrowia, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji. 		<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na desloratadynę w wywiadzie, schorzenia i leczenie farmakologiczne mogące zaburzać wyniki badania, ciąża i okres karmienia piersią, astma wymagająca stosowania inhalowanych lub doustnych kortykosteroidów, stosowanie badanych leków z okresie 30 dni przed włączeniem do badania, stosowanie kortykosteroidów w postaci iniekcji w okresie 90 dni przed włączeniem do badania, hospitalizacja z powodu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w czasie wcześniejszych 3 miesięcy, pokrzywka oporna na działanie leków przeciwhistaminowych, alergia skórna na leki lub składniki pokarmowe.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 120. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [41]-[42].

Parametr	Desloratadyna (N=65)	Placebo (N=72)
Wiek, średnia (SD)	41,2 \pm 15,4	41.5 \pm 15.2
Płeć żeńska	41 (63,1%)	43 (59.7%)
Alergia lub schorzenia skórne w wywiadzie	25 (38,5%)	21 (29.2%)
Czas trwania pokrzywki [lata], średnia (SD)	3,3 (4,6)	4,7 (9,)
Czas trwania aktualnych zmian pokrzywkowych [tygodnie], średnia (SD)	19,4 (22,4)	15 (14.7)
Nasilenie świadła, średnia (SD)	2.4 (0.5)	2.3 \pm 0.5
Wielkość bąbli pokrzywkowych, średnia (SD)	2.2 (0.9)	1.9 (0.8)
Nasilenie objawów łącznie (TSS), średnia (SD)	2.4 (0.6)	2.3 (0.5)

Tabela 121. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [43].

Di Lorenzo et al., 2004 [43]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> Ośrodki: 2 ośrodki kliniczne we Włoszech Ocena w skali Jadad: 4 GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 18-69 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z objawami od ≥ 6 tygodni, zmiany widoczne ≥ 3 razy w tygodniu. Liczebność populacji ogółem: N=80 Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna 5 mg/dobę (n=40). Grupa kontrolna: placebo (n=40).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<p>wszyscy pacjenci z grupy badanej ukończyli badanie, natomiast 5 pacjentów stosujących placebo nie ukończyło badania.</p>		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w czasie ostatnich 12 godzin oraz objawów chwilowych (ocena w godzinach porannych i wieczornych), wpływ objawów na codzienną aktywność i sen, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej z objawami od co najmniej 6 tygodni, klinicznie potwierdzenie pokrzywki idiopatycznej z wykluczeniem innych czynników wywołujących. 		<ul style="list-style-type: none"> ciąża, okres karmienia piersią, pokrzywka naczyniowa lub fizykalna, poważne schorzenia systemowe lub psychiatryczne, konieczność przewlekłego stosowania kortykosteroidów w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania, stosowanie doustnych kortykosteroidów w czasie 1 miesiąca przed włączeniem do badania.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.</p>		

Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [43].

Parametr	Desloratadyna (N=40)	Placebo (N=40)
Wiek, średnia (zakres)	44,0 (18-63)	43,6 (20-65)
Płeć męska / płeć żeńska	13/27	11/29
Czas od wystąpienia pokrzywki [miesiące], średnia (zakres)	16,6 (6-43)	17,0 (7-44)
Nasilenie objawów łącznie, średnia (zakres)	6,4 (5-9)	7,1 (4-9)

Tabela 123. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [44].

Melzer et al., 2007 [44]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> (vs placebo), <i>non-inferiority</i> (vs feksofenadyna). Ośrodki: 2 ośrodki kliniczne w USA Ocena w skali Jadad: 3 GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 12-55 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z dodatnim wynikiem testu skórniego po podaniu histaminy. Liczebność populacji ogółem: N=54 Schemat podania: Grupa badana: desloratadyna w dawce pojedynczej 5 mg (n=54). Grupa kontrolna: pojedyncza dawka placebo (n=54). feksofenadyna w dawce pojedynczej 180 mg (n=54).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 godziny. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
<p>47 z 54 pacjentów poddanych randomizacji ukończyło badanie.</p>		<ul style="list-style-type: none"> ocena nasilenia zmian skórnych (zmiana średnicy bąbla i odczynu zapalnego) po upływie 2., 5. oraz 12. godzin od podania, czas trwania działania przeciwhistaminowego w obrębie skóry, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-55 lat, dodatni wynik skórniego testu punktowego. 		<ul style="list-style-type: none"> astma wymagająca stosowania innego leczenia niż przyjmowanie długo- i krótkodziałających beta-agonistów, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok lub objawy grypopodobne w czasie 2 tygodni przed włączeniem do badania, dermatografizm lub inne schorzenia skórne, nadwrażliwość na badane leki w wywiadzie, schorzenia i leczenie farmakologiczne mogące zaburzać wyniki badania, ciąża i okres karmienia piersią, immunoterapia, słaba odpowiedź na działanie histaminy w próbie prowokacyjnej.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i>). Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.</p>		

Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [44].

Parametr	Desloratadyna (N=54)	Feksofenadyna (N=54)	Placebo (N=54)
Wiek, średnia (SD) [zakres]	30,9 (12,2) [13-52]		
Płeć męska	16 (35,6%)		
Płeć żeńska	29 (64,4%)		
Rasa kaukaska	31 (68,9%)		
Rasa azjatycka/pacyficzna	13 (28,9%)		
Inne rasy	1 (2,2%)		

Tabela 125. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [45].

Nettis et al., 2004 [45]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> . Ośrodki: Ośrodek kliniczny we Włoszech Ocena w skali Jadad: 4 GRADE: wysoka	Populacja pacjentów w wieku 15-71 lat z przewlekłą pokrzywką. Liczebność populacji ogółem: N=50 Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=25). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=25).	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
2 pacjentów stosujących desloratadynę oraz 2 pacjentów przyjmujących placebo wycofanych zostało z badania w pierwszym tygodniu leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów (świądu, liczby i wielkości bąbli, liczby oddzielnych epizodów pokrzywki) w skali TSS oraz nasilenia objawów indywidualnych, ocena nasilenia objawów w dniu poprzednim w skali VAS, ocena jakości życia w skali DLQI, profil bezpieczeństwa. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie przewlekłej pokrzywki. 	<ul style="list-style-type: none"> poważne schorzenia systemowe lub psychiatryczne, pokrzywka fizykalna, pokrzywka powodowana stosowaniem leków, uczuleniem na jad owadów lub składnikami pokarmowymi, schorzenia skórne o etiologii atopowej. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednoośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 126. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [45].

Parametr	Desloratadyna (N=27)	Placebo (N=27)
Wiek, średnia (SD)	37,5 (0,9)	36,8 (10,7)
Płeć męska	6 (24%)	10 (40%)
Płeć żeńska	19 (76%)	15 (60%)
Czas trwania pokrzywki [miesiące], średnia (SD)	8,24 (5,5)	8,9 (4,1)
Wyjściowe nasilenie objawów łącznie, średnia (SD)	59,7 (13,4)	60,7 (9,4)
Wyjściowe nasilenie objawów w skali VAS, średnia (SD)	8,8 (1,33)	8,6 (1,03)
Wyjściowa ocena jakości życia, średnia (SD)	32,8 (6,9)	31,4 (6,1)

Tabela 127. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [46].

Wilson et al., 2002 [46]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Wielkiej Brytanii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w średnim wieku 32 ± 1,6 lat z objawowym, okresowym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=49</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę (n=49). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg/dobę (n=49).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie + 7-10 dni okresu wymywania.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
wszyscy pacjenci poddani randomizacji ukończyli badanie.	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos (PNIF), • zmiany nasilenia objawów ogólnych i indywidualnych nosowych (TNSS), a także ogólnych objawów ocznych oceniane w godzinach porannych i wieczornych, • profil bezpieczeństwa. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie okresowego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa zgodnie z obowiązującymi kryteriami, potwierdzone w punktowym teście skórnym w kierunku pyłków traw, z objawami wymagającymi leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • polipy nosa lub inne anomalie w budowie przegrody nosowej, • nadwrażliwość na aspirynę, • konieczność stosowania antybiotyków lub prednizolonu w postaci doustnej w okresie ostatnich 6 miesięcy. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Jednoośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i>). Podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.</p>		

Tabela 128. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [46].

Parametr	Desloratadyna (N=49)	Placebo (N=49)
Wiek, średnia (SD)	32 (1,6)	
pleć męska	21* (42,9%*)	
Pleć żeńska	28 (57,1%)	

Badania dotyczące oceny efektywności klinicznej loratadyny

Tabela 129. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [47].

Frølund et al., 1990 [47]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Norwegii i Szwecji</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 18-65 lat z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz okresowymi lub ciągłymi objawami nosowymi od ≥1 roku.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=86</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=48). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=38).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 3 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
5 pacjentów stosujących loratadynę oraz 13 pacjentów z grupy placebo nie ukończyło badania.	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany nasilenia 4 objawów nosowych i objawów ocznych w ciągu dnia, • zmiana nasilenia niedrożności nosa, • odpowiedź na leczenie, • profil bezpieczeństwa. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-65 lat, • rozpoznanie przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z objawami występującymi w sposób ciągły lub nawrotowy w czasie ostatniego roku, potwierdzone w punktowym teście skórnym. 	<ul style="list-style-type: none"> • znana nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe, • choroby systemowe mogące wpływać na wyniki badania, • polipy nosa lub inne anomalie w obrębie przegrody nosowej, • ciąża lub okres karmienia piersią, • immunoterapia rozpoczęta w czasie ostatnich 12 miesięcy, • wystąpienie okresowego/sezonowego, alergicznego nieżyty nosa, • stosowanie loratadyny (badana substancja) w czasie ostatnich 3 miesięcy. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.</p>		

W publikacji [47] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badania.

Tabela 130. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [48].

Del Carpio et al., 1989 [48]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 6 ośrodków klinicznych w Kanadzie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 14 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=205</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=102).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
8 pacjentów zostało wykluczonych z badania z powodu naruszenia protokołu.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS oraz objawów nosowych i ocznych, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 14 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim 		<ul style="list-style-type: none"> podtrzymująca immunoterapia w czasie ostatnich 6 miesięcy, astma lub inne schorzenia mogące wpływać na wyniki badania, ciąża lub okres karmienia piersią, brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji, stosowanie donosowych lub systemowych kortykosteroidów, kromoglikanu sodu lub astemizolu w czasie ostatnich 2 tygodni, stosowanie leków przeciwhistaminowych lub leków obkurczających śluzówkę nosa w czasie 24 godzin przed rozpoczęciem badania.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 131. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [48].

Parametr	Loratadyna (N=103)	Placebo (N=102)
Płeć męska	48	62
Płeć żeńska	55	40
Wiek, średnia (zakres)	29 (14-62)	29 (14-60)
Rasa kaukaska	92	92
Inna rasa	11	10
Czas trwania schorzenia, średnia (zakres)	11 lat (1-35)	11 lat (1-33)
Nasilenie łącznych objawów (TSS)	12,7	12,6

Tabela 132. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [49].

Hong, 1988 [49]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodek kliniczny w Holandii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, określonym jako katar sienny (pyłki traw).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=43</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=22). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=21).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
wszyscy pacjenci poddani randomizacji ukończyli badanie.		<ul style="list-style-type: none"> • czas rozpoczęcia działania przeciwhistaminowego, • zmiany nasilenia objawów alergicznych oceniane za pomocą wskaźnika TSS, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa określonego jako katar sienny (pyłki traw), potwierdzone w punktowym teście skórny, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub okres karmienia piersią, • astma lub nadreaktywność oskrzeli w czasie ostatnich 2 lat, • immunoterapia rozpoczęta w czasie ostatnich 6 miesięcy, • znana nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe, • stosowanie badanych leków w czasie ostatniego 1 miesiąca, • stosowanie donosowych lub systemowych kortykosteroidów, kromoglikanu sodu lub astemizolu w czasie ostatnich 2 tygodni, • stosowanie innych leków przeciwhistaminowych lub leków obkurczających śluzówkę nosa w czasie 24 godzin przed rozpoczęciem badania.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Nie podano informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji.		

Tabela 133. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [49].

Parametr	Loratadyna (N=22)	Placebo (N=21)
Płeć męska	12	8
Płeć żeńska	10	13
Wiek, średnia ± SD	27 ± 9	27 ± 7
Czas trwania schorzenia, średnia ± SD	8 lat ± 5	8 lat ± 5

Tabela 134. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [50].

Kaiser et al., 2009 [50]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority (vs placebo)</i>, <i>non-inferiority (vs feksofenadyna)</i>.</p> <p>Ośrodki: 25 ośrodków klinicznych w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 12-60 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=835</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=357). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=119). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 120 mg/dobę (n=359).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
analizowano wyniki dostępne dla wszystkich pacjentów.		<ul style="list-style-type: none"> • zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych/wieczornych w dniu 2. oraz 3., • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w punktowym teście skórny. 		<ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub okres karmienia piersią, • deformacje w obrębie przegrody nosowej, • infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 2 tygodni, • astma wymagająca leczenia innego niż stosowanie beta-agonistów, • znana nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe, • stosowanie badanych leków w czasie ostatniego 1 miesiąca, • konieczność stosowania donosowych leków przeciwhistaminowych lub

	leków obkurczających śluzówkę nosa, • obecność innych istotnych klinicznie schorzeń mogących wpłynąć na wyniki badania.
Komentarz i ograniczenia badania	
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.	

Tabela 135. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [50].

Parametr	Loratadyna (N=357)	Feksofenadyna (N=359)	Placebo (N=119)
Płeć męska	149 (42%)	131 (36%)	44 (37%)
Płeć żeńska	208 (58%)	229 (64%)	75 (63%)
Wiek, średnia	31,4 lata	32,6	33,5
Rasa kaukaska	290 (81%)	310 (86%)	103 (87%)
Rasa czarna	31 (9%)	21 (6%)	3 (3%)
Rasa latynoska	26 (7%)	19 (5%)	8 (7%)
Rasa azjatycka	7 (2%)	5 (1%)	3 (3%)
Inna rasa	3 (1%)	5 (1%)	2 (2%)

Tabela 136. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [51].

Van Cauwenberge et al., 2000 [51]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority (vs placebo), non-inferiority (vs feksofenadyna)</i> . Ośrodki: Ośrodki kliniczne w 9 krajach w Europie oraz Płd. Afryce Ocena w skali Jadad: 3 GRADE: wysoka	Populacja pacjentów w wieku 12-75 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat. Liczebność populacji ogółem: N=785 Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=328). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=225). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 120 mg/dobę (n=232).	Okres leczenia: 2 tygodnie. Okres obserwacji: 3 tygodnie.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
łącznie 71 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu w czasie jego trwania.	<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin oraz chwilowe objawy w godzinach porannych/wieczornych, ocena jakości życia w skali RQLQ, profil bezpieczeństwa. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w punktowym teście skórnym. 	<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub okres karmienia piersią, infekcje górnych dróg oddechowych lub zapalenie zatok w czasie ostatnich 30 dni, obecność innych istotnych klinicznie schorzeń mogących wpłynąć na wyniki badania, znana nadwrażliwość na badane leki przeciwhistaminowe, stosowanie badanych leków w czasie ostatniego 1 miesiąca, stosowanie donosowych lub systemowych kortykosteroidów, kromoglikanów, miejscowych leków przeciwhistaminowych lub leków obkurczających śluzówkę nosa. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji		

Tabela 137. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [51].

Parametr	Loratadyna (N=228)	Feksofenadyna (N=232)	Placebo (N=225)
Płeć męska	101 (44,3%)	101 (43,5%)	104 (46,2%)
Płeć żeńska	127 (55,7%)	131 (56,5%)	121 (53,8%)
Wiek, średnia \pm SD	31,9 \pm 12,22	30,9 \pm 11,51	30,6 \pm 12,14
Rasa kaukaska	207 (90,8%)	210 (90,5%)	201 (89,3%)
Rasa czarna	3 (1,3%)	2 (0,9%)	5 (2,2%)
Rasa azjatycka	3 (1,3%)	4 (1,7%)	5 (2,2%)
Inna rasa	15 (6,6%)	16 (6,9%)	14 (6,2%)

Tabela 138. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [52].

Dubertret et al., 1999 [52]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 42 ośrodki kliniczne we Włoszech, Francji i Hiszpanii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (z obrzękiem naczynioruchowym lub bez), z objawami od ≥ 6 tygodni, zmiany widoczne ≥ 2 razy w tygodniu w przypadku braku leczenia.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=159</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=79). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=80).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
łącznie 42 pacjentów (17%) wycofanych zostało przedwcześnie z badania.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów (świądu, liczby i wielkości bąbli) w skali TSS, liczba epizodów pokrzywki/tydzień, ocena nasilenia świądu w skali VAS, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej z objawami od co najmniej 6 tygodni. 		<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub okres karmienia piersią, brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, izolowany dermografizm, obecność innych, poważnych schorzeń ustrojowych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji		

Tabela 139. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [52].

Parametr	Loratadyna (N=79)	Placebo (N=80)
Płeć męska	36,7%	37,5%
Płeć żeńska	63,3%	62,5%
Wiek, średnia \pm SD (zakres)	41 \pm 13 (19-73)	42 \pm 15 (18-76)
Choroby współistniejące	17,7%	13,7%
Wyjściowe nasilenie świądu w skali VAS \pm SD	62,9 \pm 21,9	65,1 \pm 20,6
Liczba epizodów pokrzywki/tydzień \pm SD	14,9 \pm 16,7	17,7 \pm 21,1
Występowanie obrzęku naczynioruchowego	55,7%	52,5%

Tabela 140. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [53].

Anuradha et al., 2010 [53]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Jednoośrodkowe badanie RCT bez zamaskowania próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodek: Ośrodek kliniczny w Indiach</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 12-60 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=60</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> loratadyna 10 mg/dobę (n=30). <u>Grupa kontrolna:</u> lewocetyryzyna 5 mg/dobę (n=30).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
9 pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów (świądu, liczby i wielkości bąbli, liczby oddzielnych epizodów pokrzywki) w skali TSS oraz zmiany nasilenia objawów indywidualnych, zmiany stężenia markerów reakcji alergicznej, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-60 lat, rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, wykluczenie dermografizmu. 		<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub okres karmienia piersią, brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji, rozpoznanie innych rodzajów pokrzywki, obecność innych, poważnych schorzeń ustrojowych lub psychicznych, stosowanie leków przeciwhistaminowych w okresie poprzednich 72 godzin,

	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie steroidów przez okres dłuższy niż 1 miesiąc.
Komentarz i ograniczenia badania	
Jednośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją, bez zamaskowania próby. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji	

Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [53].

Parametr	Loratadyna (N=30)	Lewocetyryzyna (N=30)
Płeć męska	40%	43,3%
Płeć żeńska	60%	56,7%
Wiek, średnia ± SD	33,43 ± 12,23	34,80 ± 12,16
Czas trwania objawów pokrzywki ± SD [tygodnie]	10,7 ± 2,9	9,6 ± 2,1
Wyjściowe nasilenie objawów ± SD	7,8 ± 1,9	7,3 ± 2,2

Badania dotyczące oceny efektywności klinicznej cetyryzyny

Badanie [61] dotyczące bezpośredniego porównania cetyryzyny z placebo nie zostało ostatecznie wykorzystane do porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną ze względu na zidentyfikowaną heterogeniczność, stąd też charakterystyka metod przeprowadzenia badania oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów nie zostały szczegółowo opisane w niniejszej analizie klinicznej.

Tabela 142. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [54].

Lockey et al., 1996 [54]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i> . Ośrodki: 6 ośrodków klinicznych w USA Ocena w skali Jadad: 3 GRADE: wysoka	Populacja pacjentów w wieku 12-70 lat z objawowym, okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat (pyłki ambrozji). Liczebność populacji ogółem: N=208 Schemat podania: Grupa badana: cetyryzyna 10 mg/dobę (n=103). Grupa kontrolna: placebo (n=105).	Okres leczenia: 2 tygodnie. Okres obserwacji: 2 tygodnie.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
łącznie 28 pacjentów nie ukończyło badania.		<ul style="list-style-type: none"> • zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS (ocena po 1. oraz po 2. tygodniu leczenia), • ogólna ocena satysfakcji z leczenia, • konieczność zastosowania leków ratunkowych, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 12-70 lat, • rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w punktowym teście skórny, • ogólny dobry stan zdrowia, • brak innych, istotnych klinicznie schorzeń. 		<ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub okres karmienia piersią, • deformacje w obrębie przegrody nosowej, m.in. polipy nosa, • ostre zapalenie zatok w czasie ostatnich 30 dni, • immunoterapia stosowana aktualnie, • znana nadwrażliwość na leki przeciwhistaminowe, • stosowane leczenie farmakologiczne: astmy lub innych przewlekłych lub ostrych schorzeń układu oddechowego.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wielośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji		

Tabela 143. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [54].

Parametr	Cetyryzyna (N=103)	Placebo (N=105)
Płeć męska	38	44
Płeć żeńska	65	61
Wiek, średnia (zakres)	31,7 (12-63)	33,9 (12-70)
Rasa kaukaska	86	85
Rasa czarna	11	7
Rasa latynoska	5	9
Inna rasa	1	4
Wyjściowe nasilenie łącznych objawów	30,4	30,4
Wyjściowe nasilenie niedrożności nosa	35,9	36,2

Tabela 144. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [55].

Noonan et al., 2003 [55]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 19 ośrodków klinicznych w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 18-65 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat (pyłki traw).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=208</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=103). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=105).</p>	<p>Okres leczenia: 2 tygodnie.</p> <p>Okres obserwacji: 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
5 pacjentów nie ukończyło badania.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 24 godzin, ocena jakości życia w skali RQLQ, ogólna ocena skuteczności leczenia przez pacjentów oraz lekarzy, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-65 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w punktowym teście skórny lub teście immunochemicznym, ogólny dobry stan zdrowia, brak innych, istotnych klinicznie schorzeń, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> poważne schorzenia ogólnoustrojowe lub psychiczne, przewlekłe zapalenie zatok w wywiadzie, ostre infekcje górnych dróg oddechowych lub zatok w ostatnim czasie, konieczność przewlekłego stosowania leków przeciwastmatycznych w czasie ostatnich 24 miesięcy, stosowanie immunoterapii, kortykosteroidów, kromoglikianów, bromku ipratropium, aerozoli donosowych, beta-blokerów, rezerpiny, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, leków uspokajających w ostatnim czasie, stosowanie inhibitorów receptora H1 lub H2 w czasie ostatnich 7 dni, lub leków obkurczających śluzówkę nosa w czasie ostatnich 72 godzin.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji		

Tabela 145. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [55].

Parametr	Cetyryzyna (N=202)	Placebo (N=198)
Płeć żeńska	139 (69%)	126 (64%)
Wiek, średnia \pm SD	35,8 \pm 10,6	37,4 \pm 11,1
Rasa kaukaska	158 (78%)	162 (82%)
Czas od postawienia pierwszej diagnozy [lata], średnia (zakres)	19,3 (2-54)	20,9 (2-5)
Ostre infekcje górnych dróg oddechowych w wywiadzie	8 (4%)	15 (8%)
Wcześniejsze leczenie okresowego, alergicznego nieżytku nosa	180 (89%)	178 (90%)
Wyjściowe nasilenie łącznych objawów (TSSS) \pm SD	10,4 \pm 0,2	11,0 \pm 0,2
Wyjściowe nasilenie niedrożności nosa (TSSS) \pm SD	12,4 \pm 0,2	13,1 \pm 0,2
Wyjściowa ocena jakości życia (RQLQ)	3,3 \pm 0,1	3,3 \pm 0,1

Tabela 146. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [56].

Kuna et al., 2009 [56]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority (vs placebo), non-inferiority (vs bilastyna)</i>.</p> <p>Ośrodki: 61 ośrodków klinicznych w Europie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 12-70 lat z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=678</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=227). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=225). <u>Grupa kontrolna:</u> bilastyna 20 mg/dobę (n=226).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
łącznie 25 pacjentów zostało wycofanych z udziału w badaniu.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 godzin oraz chwilowe objawy nosowe i oczne w godzinach porannych/ wieczornych, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-70 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w punktowym teście skórnym lub teście immunochemicznym. 		<ul style="list-style-type: none"> deformacje w obrębie przegrody nosowej, m.in. polipy nosa, interwencje chirurgiczne w obrębie jam nosa w czasie ostatnich 6 miesięcy, ostre lub przewlekłe zapalenie zatok w wywiadzie, stosowanie kortykosteroidów w czasie ostatnich 4 tygodni, stosowanie desloratadyny lub loratadyny w czasie ostatnich 10 dni, stosowanie leków przeciwleukotrienowych lub ketotifenu w czasie ostatnich 2 tygodni, stosowanie makrolidów, imidazoli, leków antycholinergicznym lub leków obkurczających śluzówkę nosa w czasie ostatnich 3 dni, immunoterapia w czasie ostatnich 2 lat, nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie, obecność istotnych klinicznie schorzeń ustrojowych, ciąża lub okres karmienia piersią.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, a także opis metody randomizacji, ale została ona oceniona jako nieodpowiednia. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji		

Tabela 147. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [56].

Parametr	Cetyryzyna (N=227)	Bilastyna (N=226)	Placebo (N=225)
Płeć męska	107 (47,1%)	108 (47,8%)	108 (48,0%)
Wiek, średnia (SD)	31,8 (11,1)	31,16 (11,3)	30,2 (10,4)
Rasa kaukaska	226 (99,6%)	226 (100,0%)	222 (98,7%)
Dodatni wynik >3 punktowych testów skórnych (>3 różne alerdeny)	28 (12,3%)	32 (14,2%)	35 (15,6%)
Czas od postawienia diagnozy, średnia (SD) [lata]	9,7 (8,1)	9,4 (7,4)	10,4 (8,3)
Wyjściowe nasilenie dyskomfortu, średnia (SD)	71,5 (13,0)	70,8 (12,6)	71,3 (13,1)

Tabela 148. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [57].

Howarth et al., 1999 [57]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority (vs placebo), non-inferiority (vs feksofenadyna)</i>.</p> <p>Ośrodki: 33 ośrodki w Europie, 15 – w Płd. Afryce, 1 ośrodek w Australii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z objawowym okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥ 2 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=821</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=207). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=201). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 120 mg/dobę (n=211). <u>Grupa kontrolna:</u> feksofenadyna 180 mg/dobę (n=202).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
łącznie 117 pacjentów zrezygnowało w udziału w badaniu przed jego zakończeniem.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów oceniane za pomocą wskaźnika TSS w czasie ostatnich 12 oraz 24 godzin oraz chwilowe objawy nosowe i oczne w godzinach porannych,

	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-65 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w punktowym teście skórny, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie donosowych lub systemowych kortykosteroidów, immunoterapia, infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 30 dni, inne, istotne klinicznie schorzenia ustrojowe, ciąża lub okres karmienia piersią, stosowanie inhibitorów receptora H1 lub H2 w czasie ostatnich 48 godzin (za wyjątkiem astemizolu, którego stosowanie musiało być przerwane co najmniej 6 tygodni przed włączeniem do badania).
Komentarz i ograniczenia badania	
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji	

Tabela 149. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [57].

Parametr	Cetyryzyna (N=207)	Feksofenadyna 120 mg (N=211)	Feksofenadyna 180 mg (N=202)	Placebo (N=201)
Płeć męska/żeńska	100/107	117/94	100/102	103/98
Wiek, średnia (zakres)	33 (13-62)	33 (13-66)	32 (12-64)	34 (12-66)
Czas od postawienia diagnozy, średnia (zakres) [lata]	14 (0-53)	15 (0-46)	14 (0-61)	15 (0-50)
Wyjściowe nasilenie objawów (TSS) w czasie ostatnich 24 godzin	7,3 ± 2,1	7,2 ± 2,1	7,4 ± 1,9	7,3 ± 2,0
Wyjściowe nasilenie objawów chwilowych ocenianych w godzinach porannych (TS)	7,1 ± 2,4	7,0 ± 2,6	6,9 ± 2,4	7,1 ± 2,3

Tabela 150. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [58].

Hampel et al., 2003 [58]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych. Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i>. Ośrodki: 17 ośrodków klinicznych w USA Ocena w skali Jadad: 4 GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku >12 lat z objawowym okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, rozpoznany od ≥2 lat o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Liczebność populacji ogółem: N=495 Schemat podania: Grupa badana: cetyryzyna 10 mg/dobę (n=247). Grupa kontrolna: feksofenadyna 180 mg/dobę (n=248).</p>	<p>Okres leczenia: 2 tygodnie. Okres obserwacji: 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
9 pacjentów otrzymujących cetyryzynę oraz 7 pacjentów leczonych feksofenadyną nie ukończyło badania.	<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów (łącznie: objawy nosowe i oczne) w czasie ostatnich 24 godzin oraz objawów chwilowych w godzinach porannych oceniane za pomocą wskaźników TSS, nasilenie senności oraz funkcjonowanie psychofizyczne oceniane w skali VAS, profil bezpieczeństwa. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥12 lat, rozpoznanie okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w punktowym teście skórny. 	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzony brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię lekami przeciwhistaminowymi, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok w czasie ostatnich 30 dni, stosowanie badanych preparatów w okresie ostatnich 30 dni, ciąża lub okres karmienia piersią, immunoterapia, inne, istotne klinicznie schorzenia ustrojowe mogące wpłynąć na wyniki badania. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Podano opis metody zamaskowania, nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji		

Tabela 151. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [58].

Parametr	Cetyryzyna (N=247)	Feksofenadyna 180 mg (N=248)
Płeć żeńska	66,8%	65,3%
Płeć męska	33,2%	34,7%
Wiek, średnia \pm SD	34,3 \pm 13,7	35,3 \pm 13,3
Rasa kaukaska	70,0%	63,7%
Rasa afro-amerykańska	7,7%	10,9%
Rasa azjatycka	2,4%	3,6%
Rasa latynoska	19,0%	21,8%
Czas trwania choroby, średnia \pm SD [lata]	17,0 \pm 12,8	17,6 \pm 11,5
Wyjściowe nasilenie łącznych objawów (TSS) \pm SD	7,95 \pm 2,19	8,01 \pm 2,34

Tabela 152. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [59].

Breneman et al., 1995 [59]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z epizodycznymi objawami od ≥ 6 tygodni oraz objawami wymagającymi leczenia farmakologicznego w czasie ostatniego tygodnia.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=125</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=62). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=63).</p>	<p>Okres leczenia: 4 tygodnie.</p> <p>Okres obserwacji: 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
1 pacjent otrzymujący cetyryzynę i 2 pacjentów z grupy placebo zostało utraconych z okresu obserwacji.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli, czas utrzymywania się bąbli w czasie ostatnich 24 godzin oceniane codziennie oraz w odstępach cotygodniowych, ogólna ocena skuteczności leczenia dokonywana przez lekarzy, wycofanie z badania z powodu braku skuteczności leczenia, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej pojawiającej się okazjonalnie od co najmniej 6 tygodni, obecność objawów w czasie 24 godzin przed włączeniem do badania oraz obecność objawów wymagających leczenia w czasie tygodnia poprzedzającego włączenie do badania, negatywny wynik testu ciążyowego. 		nie zdefiniowano.
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani metody zamaskowania. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji		

W publikacji [59] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badania.

Tabela 153. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego [60].

Breneman et al., 1996 [60]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 11 ośrodków klinicznych w USA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, z epizodycznymi objawami od ≥ 6 tygodni oraz objawami występującymi tuż przed włączeniem do badania.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=125</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> cetyryzyna 10 mg/dobę (n=60). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (n=65).</p>	<p>Okres leczenia: 4 tygodnie.</p> <p>Okres obserwacji: 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
wszyscy pacjenci poddani randomizacji ukończyli badanie.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów: świądu, liczby i wielkości bąbli w

	<p>czasie ostatnich 24 godzin oceniane codziennie oraz w odstępach cotygodniowych,</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena skuteczności leczenia dokonywana przez lekarzy, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, rozpoznanie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej pojawiającej się okazjonalnie od co najmniej 6 tygodni, obecność objawów w momencie włączenia do badania 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków uspokajających, nasennych, przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych lub innych leków oddziałujących na ośrodkowy układ nerwowy, w czasie pierwszego tygodnia udziału w badaniu, stosowanie astemizolu w czasie ostatnich 6 tygodni, astma wymagająca leczenia innego niż stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela.
Komentarz i ograniczenia badania	
Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem. Nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani opisu metody zamaskowania. Nie podano informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji	

W publikacji [60] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badania.

Badania dotyczące desloratadyny stosowanej w różnych schematach

Tabela 154. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [62].

Haye et al., 2005 [62]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT bez zamaskowania, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i></p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Norwegii i Szwecji</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥ 18 lat z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=663</p> <p>Schemat podania:</p> <p><u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę rano tj. w godzinach 7-9. (n=336).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> desloratadyna 5 mg/dobę wieczorem tj. w godzinach 19-21. (n=327).</p> <p>Terapie dodatkowe: Brak możliwości stosowania innych, określonych leków.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
259 pacjentów z jednej grupy oraz 254 z drugiej ukończyło badanie.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, potwierdzone w punktowym teście skórnym lub badaniu immunochemicznym, kliniczne objawy z momentu włączenia do badania (wyciek wydzieliny, niedrożność, świąd nosa, kichanie) o nasileniu ≥ 6 w skali TSS oraz wyciek wydzieliny o nasileniu co najmniej umiarkowanym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> choroby płuc, przewlekłe (całoroczne), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, katar w przebiegu przeziębienia, immunoterapia w czasie ostatnich 6 miesięcy, infekcje górnych dróg oddechowych w czasie ostatnich 2 tygodni, anatomiczne nieprawidłowości w budowie nosa (m.in. polipy), stosowanie doustnych, donosowych, ocznych leków obkurczających błonę śluzową, kortykosteroidów, innych leków przeciwhistaminowych (doustnych lub miejscowych), desloratadyny w czasie ostatnich 30 dni, ciąża lub okres karmienia piersią. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, przeprowadzone bez zamaskowania. Nie podano opisu metody randomizacji. Podano informację dotyczącą osób utraconych z okresu obserwacji.		

Tabela 155. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [62].

Parametr	Desloratadyna podawana rano (N= 336)	Desloratadyna podawana wieczorem (N=327)
Wiek, średnia (SD)	35,4 (11,0)	36,5 (12,0)
Płeć męska	152 (45%)	163 (50%)
Płeć żeńska	184 (55%)	164 (50%)
Czas trwania przewlekłego ANN [lata], średnia (SD)	14,2 (9,2)	14,4 (10,3)

Grupa wiekowa		
18-29 lat	115 (34,2%)	113 (34,6%)
30-39 lat	113 (33,6%)	95 (29,1%)
40-49 lat	70 (20,8%)	66 (20,2%)
≥50 lat	38 (11,3%)	53 (16,2%)

Tabela 156. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [63]-[64].

Grob et al., 2009 [63], [64]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem, przeprowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Podtyp badania: IIA, <i>non-inferiority</i></p> <p>Ośrodki: 35 ośrodków klinicznych we Francji</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Populacja pacjentów w wieku ≥18 lat z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie desloratadyną przyjmowaną w ciągu poprzednich 8 tygodni.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=106</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> desloratadyna 5 mg/dobę stosowana w sposób ciągły (n=46). <u>Grupa kontrolna:</u> desloratadyna 5 mg/dobę stosowana tylko w przypadku wystąpienia objawów (n=60). <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak możliwości stosowania innych, określonych leków.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
wszyscy pacjenci poddani randomizacji ukończyli badanie.		<ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia objawów pokrzywki, zmiana jakości życia.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, dobry ogólny stan zdrowia, objawy pokrzywki (świąd oraz bąble) występujące od co najmniej 6 tygodni, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub okres karmienia piersią, astma wymagająca przewlekłego podania systemowych kortykosteroidów w postaci inhalacji, stosowanie kortykosteroidów w postaci iniekcji w czasie ostatnich 3 miesięcy, hospitalizacja z powodu pokrzywki w czasie ostatnich 3 miesięcy.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem. Nie podano opisu metody randomizacji, podano opis metody zamaskowania. Podano informację dotyczącą osób utraconych z okresu obserwacji.		

Tabela 157. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [63]-[64].

Parametr	Desloratadyna podawana codziennie (N= 46)	Desloratadyna podawana w razie wystąpienia objawów (N=60)
Wiek, średnia (SD)	41,1 (12,4)	44,4 (14,3)
Płeć męska	20 (43,5%*)	18 (30%*)
Płeć żeńska	26 (56,2%*)	42 (70%*)
Czas trwania pokrzywki [miesiące], średnia (SD)	54,9 (77,3)	50,3 (80,6)
Wyjściowe, średnie nasilenie objawów (SD)	1,9 (0,8)	1,9 (0,8)
Stosowanie leków przeciwhistaminowych	24 (52,2%)	35 (58,3%)
Wyjściowa ocena jakości życia według DLQI	5.1 (4,5)	6.1 (4,5)

Badania o niższej wiarygodności

Tabela 158. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [86].

[86] De Vos C., et al. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Obserwacyjne, kohortowe badanie kwestionariuszowe bez grupy kontrolnej przeprowadzone wiosną 2005 roku.</p> <p>Ośrodki: ośrodki kliniczne w 9 europejskich krajach: Austrii, Bułgarii, Finlandii, Niemczech, Włoszech, Niemczech, Polsce Rosji i Hiszpanii.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów z chorobami alergicznymi, w tym przewlekłym oraz okresowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 7 274</p> <p>Liczba pacjentów z rozpoznany zapaleniem błony śluzowej nosa: 5 488 (75,5%).</p> <p>Liczba pacjentów ze zdiagnozowaną pokrzywką: 2 040 (28,1%), w tym przewlekła pokrzywka idiopatyczna - 34,6%, pokrzywka ostra - 33,9% oraz inne rodzaje - 40,7%..</p> <p>Liczba pacjentów z innymi chorobami alergicznymi: 3 365 (46,3%).</p> <p>Schemat podania: desloratadyna 5 mg/dzień: 706* (9,7%), lewocetyryzyna 5 mg/dzień: 2 648* (36,4%), cetyryzyna 10 mg/dzień: 1 884* (25,9%), loratadyna 10 mg/dzień: 749* (10,3%), ebastyna 10 mg/dzień: 175* (2,4%), ebastyna 20 mg/dzień: 160* (2,2%), feksofenadyna 180 mg/dzień: 160* (2,2%), feksofenadyna 120 mg/dzień: 145* (2,0%).</p> <p>Terapie dodatkowe: brak danych.</p>	<p>Okres leczenia: brak danych.</p> <p>Okres obserwacji: wiosna 2005.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
brak danych.		<ul style="list-style-type: none"> • subiektywną oceną skuteczności stosowanej terapii dokonana przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS), • subiektywna ocena ogólnego zadowolenia z zastosowanej terapii przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS), • chęć kontynuowania terapii przy użyciu wybranego leku przeciwhistaminowego, • częstość występowania poprawy jakości snu, • częstość występowania poprawy aktywności związanej z codziennymi obowiązkami, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni w wieku od 6 roku życia ze zdiagnozowaną chorobą alergiczną lub różnego rodzaju pokrzywką, • terapia oparta na doustnych lekach antyhistaminowych, • uzupełniony kwestionariusz badania. 		<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano.
Komentarz i ograniczenia badania		
Kwestionariuszowe, kohortowe badanie obserwacyjne, przeprowadzone w 9 krajach Europy. W badaniu nie przedstawiono informacji dotyczących czasu trwania terapii, zastosowanych terapii dodatkowych, kryteriów wykluczenia oraz liczby osób utraconych z badania.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 159. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [86].

Parametry	Desloratadyna (N=7 274)	
Wiek, n (%)	≤20 roku życia	3 288* (45,2%)
	>20 do 40 roku życia	2 611* (35,9%)
	>40 do 65 roku życia	1 193* (16,4%)
	>65 roku życia	189* (2,5%)
Płeć, n (%)	kobiety	4 001 (55%)*
	mężczyźni	3 273* (45%)
Liczba uczestników z poszczególnych krajów, n	Austria	255 (3,5%)*

	Bułgaria	1 589 (21,8%*)	
	Finlandia	23 (0,3%)	
	Niemcy	930 (12,8%*)	
	Włochy	914 (12,6%*)	
	Niderlandy	1 050 (14,4%*)	
	Polska	1 405 (19,3%*)	
	Rosja	95 (1,3%*)	
	Hiszpania	1 013 (13,9%*)	
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, n (%) N=5 488	okresowa/sezonowe	1 125* (20,5%)	
	przewlekłe/całoroczne	4 363* (79,5%)	
Pokrzywka, n (%) N=2 040	przewlekła pokrzywka idiopatyczna	706* (34,6%)	
	pokrzywka ostra	692* (33,9%)	
	inna forma pokrzywki: pokrzywka z zimna opóźniona z ucisku słoneczna dermograficzna (dermografizm) cholinergiczna niespecyficzna	830* (40,7%) 90*/830 (10,8%) 41*/830 (4,9%) 377*/830 (45,4%) 182*/830 (21,9%) 108*/830 (13,0%) 101*/830(12,2%)	
Czynnik alergizujący, n (%)	pyłki roślin	5 485* (75,4%)	
	kurz domowy	3 033* (41,7%)	
	sierść kocia	1 193* (16,4%)	
	grzyby pleśniowe	1 055* (14,5%)	
	żywność	917* (12,6%)	
	sierść psia	764* (10,5%)	
	jad owadów	342* (4,7%)	
Rozpoznanie lub objawy	Stopień nasilenia (%)		
	łagodny	umiarkowany	ciężki
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa katar świąd nosa kichanie nieδροżność nosa/zatkany nos świąd oczu	10,8%	61,0%	28,3%
	18,7%	49,8%	29,0%
	24,7%	48,5%	21,9%
	21,3%	47,9%	27,0%
	17,9%	43,2%	33,8%
	33,7%	36,5%	21,6%
Pokrzywka	6,5%	57,3%	36,1%
Inne choroby alergiczne	12,1%	55,2%	32,7%
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i pokrzywka	9,6%	61,1%	29,2%
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i inne choroby alergiczne	5,3%	55,2%	39,5%
Pokrzywka i inne choroby alergiczne	7,9%	48,4%	43,7%
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka i inne choroby alergiczne	4,3%	49,5%	46,1%

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 160. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [87].

[87] Bachter C., et al. 2002		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Obserwacyjne badanie post-marketingowe, kwestionariuszowe bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w okresie pomiędzy lutym a październikiem 2001 roku.</p> <p>Ośrodki: ośrodki kliniczne na terenie Niemiec.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 47 953.</p> <p>Schemat podania: desloratadyna. W badaniu nie zdefiniowano schematu podania leku.</p> <p>Terapie dodatkowe: w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną astmą dozwolone było stosowanie leków przeciwastmatycznych.</p>	<p>Okres leczenia (średnia): 38,4 dnia (zakres: 1 - 232 dni).</p> <p>Okres obserwacji: luty – październik 2001.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
brak danych.		<ul style="list-style-type: none"> • subiektywną oceną nasilenia symptomów nosowych, ocznych, astmatycznych oraz skórnych, • częstość występowania poprawy jakości snu, • częstość występowania poprawy aktywności związanej z codziennymi obowiązkami, subiektywną ogólną oceną zadowolenia z terapii desloratadyną, subiektywną oceną skuteczności terapii desloratadyną w porównaniu do poprzedniego leczenia opartego na lekach antyhistaminowych innych niż desloratadyna, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z objawami sezonowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w trakcie terapii 		<ul style="list-style-type: none"> • prawdopodobieństwo lub wystąpienie nadwrażliwości, alergii lub wcześniejszej niepożądanego reakcji na desloratadyną, • kobiety w ciąży i w okresie laktacji.
Komentarz i ograniczenia badania		
Post-marketingowe, kwestionariuszowe badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Niemczech. W badaniu nie przedstawiono informacji dotyczących schematu podania desloratadyną oraz liczby osób utraconych z badania.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 161. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonych do badania [87].

Parametry	Średnia (SD)	Grupa badana, n
Wiek, lata	38,8 (15,3)	44 255
Waga, kg	71,2 (13,4)	46 966
Wzrost, cm	171 (9,0)	46 966
Wskaźnik BMI	24,2 (3,7)	46 966
Czas trwania sezonowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, miesiące	88,5 (80,1)	40 997
Parametr		Desloratadyna (N=47 953)
Płeć, n (%)	kobiety	27 452 (57,8%)
	mężczyźni	20 030 (42,2%)
Wcześniejsza terapia, n (%)		17 517 (36,5)
Leczenie stosowane przed rozpoczęciem badania N= 17 517 n (%)	loratadyna	6 271* (35,8%)
	cetyryzyna	3 556* (20,3%)
	feksofenadyna	2 190* (12,5%)
	inne leki niespecyficzne	4 800* (27,4%)
	terapia skojarzona	718*(4,1%)

Tabela 162. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [88].

[88] Keith P.K., et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Kwestionariuszowe badanie obserwacyjne bez zamaskowania (ang. <i>open label</i>) i grupy kontrolnej przeprowadzone w okresie pomiędzy 1 kwietnia a 31 lipca 2002 roku.</p> <p>Ośrodki: ośrodki kliniczne na terenie Kanady.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 6 829.</p> <p>Schemat podania: desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień.</p> <p>Terapie dodatkowe: glikokortykosteroidy wziewne, doustne leki przeciwhistaminowe niewykazujące działania sedatywnego, leki okulistyczne, terapia immunologiczna, doustne leki przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym, leki zmniejszające przekrwienie nosa o działaniu miejscowym, leki przeciwhistaminowe wziewne, glikokortykosteroidy doustne, kromolin/kromoglikan, wziewne leki antycholinergiczne.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 7 dnia.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 kwietnia – 31 lipca 2002 roku.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
160 (2,3%) pacjentów nie zgłosiło się na badania kontrolne w 7. dniu leczenia.		<ul style="list-style-type: none"> • subiektywną oceną nasilenia symptomów nosowych oraz symptomów ogólnych, • czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do całkowitego ustąpienia objawów, • czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do częściowego ustąpienia objawów • częstość występowania poprawy jakości snu, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pisemna zgoda pacjenta, rodzica bądź opiekuna pacjenta na udział w badaniu, • wiek od 12 roku życia lub od 18 roku życia w przypadku zamieszkania w prowincji Quebec, • zdiagnozowane okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa na podstawie historii choroby pacjenta, objawów oraz uwidocznienia klinicznych objawów w określonej porze roku, • obecność objawów okresowego (sezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa potwierdzone przez lekarza pierwszego kontaktu. 		<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na desloratadynę, loratadynę lub substancję pomocniczą stosowaną w tabletkach.
Komentarz i ograniczenia badania		
Kwestionariuszowe badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Kanadzie, z którego zrezygnowało 160 pacjentów, co stanowi 2,3% całej populacji włączonej.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 163. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do badania [88].

Parametry		Grupa badana
Wiek, lata (SD), N=6 786		43,3 (16)
Wcześniejsza terapia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa za pomocą leków przeciwhistaminowych, n/N (%)		5 182/6 781 (76,8%)
Pacjenci, których objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa wystąpiły po raz pierwszy podczas badania, n/N (%)		2 169/6 706 (32,3%)
Parametr	Mediana wyników oceny objawów, zakres międzykwartylowy (SD)	Grupa badana
Objawy	wodnista wydzielina	2 (2) 6 815
	niedrożność nosa/zatkany nos	2 (1) 6 814
	świąd nosa	1 (2) 6 806
	kichanie	2 (1) 6 806
	świąd podniebienia	1 (2) 6 784
	kaszel	1 (2) 6 787
	objawy oczne	2 (2) 6 799
	objawy ogólne	2 (1) 6 563

Tabela 164. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [89].

[89] Lam H.K.C., et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Prospektywne, nierandomizowane badanie obserwacyjne bez zamaskowania i grupy kontrolnej przeprowadzone w okresie pomiędzy czerwcem 2002 roku a wrześniem 2004 roku.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Hong Kongu.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, z drugim bądź trzecim skierowaniem do leczenia specjalistycznego.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 61.</p> <p>Liczebność populacji, która ukończyła badanie: N= 47/61 (77%).</p> <p>Schemat podania: desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień.</p> <p>Terapie dodatkowe: brak.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 30 miesięcy.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
14 (23,0%).		<ul style="list-style-type: none"> • subiektywną oceną nasilenia symptomów nosowych przy użyciu różnych skal, • oceną ogólnej jakości życia przy użyciu kwestionariusza SF-36 dostosowanego do warunków chińskich • oceną endoskopową jamy nosa, • profilem bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pisemna zgoda na udział w badaniu, • wiek od 12 roku życia, • wynik oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa równy lub powyżej 2. <p>Pacjenci przyjmujący wcześniej leki przeciwhistaminowe lub steroidy wziewne, przed rozpoczęciem badania zobowiązani byli do ukończenia 2-tygodniowego okresu wymywania (ang. <i>washout period</i>).</p>		<ul style="list-style-type: none"> • obecność innych niż przewlekłe, alergiczne zapalenie błony śluzowej chorób nosa np. stwierdzone polipy w nosie, zapalenie zatok, nowotwór zatok i nosa, • zabieg operacyjny wykonany w obrębie jamy nosa lub zatok, • kobiety w ciąży i w okresie laktacji, • przyjmowanie steroidów lub terapia immunosupresyjna, • infekcja górnych dróg oddechowych lub zatok wymagająca zastosowania antybiotyków w okresie 14 dni lub infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem rekrutacji pacjentów do badania, • nadwrażliwość na desloratadynę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą, • pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi, sercowo-naczyniowymi, odpornościowymi, neurologicznymi, hematologicznymi, związanymi z układem trawiennym, oddechowym oraz mózgowo-naczyniowym mogącymi w ocenie badacza, wpłynąć na wyniki badania lub zagrazić bezpieczeństwu pacjenta u trakcie uczestnictwa w badaniu.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji i zamaskowania, przeprowadzone w ośrodku klinicznym na terenie Hong Kongu, z którego zrezygnowało 14 pacjentów: 5/14- decyzja pacjentów spowodowana wystąpieniem dyskomfortu po zastosowaniu desloratadyny, 1/14-wystąpienie znacznego zmęczenia i senności, 1/14- wystąpienie świądu bez wysypki uznane za nadwrażliwość na desloratadynę, 1- wystąpienie bólu brzucha, 2/14- wystąpienie wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych.</p>		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 165. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonych do badania [89].

Parametry	Grupa badana (N=47)	
Wiek, mediana (zakres międzykwartyłowy), lata	34 (22,0 – 45,0)	
Płeć, n (%)	kobiety	27 (57,4%)
	mężczyźni	20 (42,6%)
Wyniki oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa, mediana (zakres międzykwartyłowy)	6,0 (5,0 – 7,0)	
Wyniki oceny endoskopowej mediana (zakres międzykwartyłowy)	5,0 (4,0 – 6,0)	
Wyniki oceny wykonanej przy użyciu kwestionariusz SF-36, mediana (zakres międzykwartyłowy) dostosowanego do warunków chińskich	aktywność fizyczna	95 (85 – 100)
	aspekty aktywności fizycznej	100 (75 – 100)
	aspekty emocjonalne	100 (66,7 – 100)
	aktywność społeczna	75 (75 – 100)
	zdrowie psychiczne	72 (60 – 88)
	witalność	65 (45 – 70)
	ból ciała	80 (61 – 100)
	ogólne poczucie zdrowia	53,5 (34,3 – 72)
zmiana zdrowia	3,0 (3,0 – 3,0)	

Tabela 166. Charakterystyka obserwacyjnego badania klinicznego [90].

[90] Ciebada M, et al. 2002		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Prospektywne, nierandomizowane badanie bez zamaskowania i grupy kontrolnej. Ośrodki: 12 ośrodków klinicznych w Polsce. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. GRADE: średnia	Populacja pacjentów z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Liczebność populacji ogółem: N=439. Schemat podania: desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień. Terapie dodatkowe: brak.	Okres leczenia: 28 dni. Okres obserwacji: 28 dni.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
brak danych.		<ul style="list-style-type: none"> • subiektywną oceną nasilenia symptomów nosowych oraz objawów ocznych przy użyciu różnych skal, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pisemna zgoda na udział w badaniu, • wiek \geq 12 roku życia, • rozpoznanie przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od co najmniej 2 lat, • brak poważnych schorzeń współistniejących mogących zakłócać wyniki badania, • całkowita liczba objawów dziennych \geq 8. 		<ul style="list-style-type: none"> • ciąża i okres laktacji, • częste lub uporczywe infekcje zatok lub błony śluzowej nosa, • polipy nosa lub inne poważne zmiany strukturalne jam nosowych, • astma wymagająca przewlekłego stosowania kortykosteroidów wziewnych lub systemowych, • infekcje nosa lub zatok w okresie ostatnich 14 dni, • nieżyt nosa wywołany nadwrażliwością na leki, • konieczność regularnego stosowania miejscowych kortykosteroidów lub leków przeciwhistaminowych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, randomizacji i zamaskowania, przeprowadzone w ośrodkach alergologicznych w Polsce.		

Tabela 167. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonych do badania [90].

Parametry		Grupa badana (N=439)
Wiek, średnia \pm SD [lata]		34 \pm 14,8
Czas trwania choroby, średnia [lata]		6,4 \pm 5,57
Płeć, n	kobiety	209
	mężczyźni	230

Tabela 168. Charakterystyka post-marketingowego badania obserwacyjnego [91].

[91] Augustin M., Ehrle S. 2009		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne badanie post-marketingowe bez grupy kontrolnej. Ośrodki: ośrodki kliniczne na terenie Niemiec. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. GRADE: średnia	Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną podających się systematycznym lekarskim badaniom kontrolnym. Liczebność populacji ogółem: N= 9 246 Schemat podania: desloratadyna podawana doustnie. W badaniu nie przedstawiono schematu podania leku. Terapie dodatkowe: glikokortykosteroidy doustne, glikokortykosteroidy o działaniu miejscowym, inne leki przeciwhistaminowe oraz inne leki niespecyficzne.	Okres leczenia: 40,4 miesiąca (zakres: 1 – 238 miesięcy). Okres obserwacji: brak danych.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
brak danych.		<ul style="list-style-type: none"> • indywidualna ocena poszczególnych objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (nasilenia świądu, ilości i wielkości bąbli, wielkości największego bąbla), • indywidualna ocena wpływu terapii desloratadyną na jakość snu, • indywidualna ocena wpływu terapii desloratadyną na codzienną aktywność, • indywidualna całościowa ocena stanu pokrzywki, • indywidualna ocena odpowiedzi na leczenie desloratadyną, • indywidualna ocena wpływu terapii desloratadyną w porównaniu do poprzedniej stosowanej terapii, • indywidualna ocena zgodności z zastosowaną terapią desloratadyną (ang. <i>compliance</i>) przeprowadzona przez lekarza prowadzącego, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia

<ul style="list-style-type: none"> wiek od 12 roku życia, przewlekła pokrzywka idiopatyczna, regularne kontrole stanu zdrowia u lekarza, stan zdrowia umożliwiający wprowadzenie terapii desloratadyną (potwierdzona diagnoza przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, brak przeciwwskazań do zastosowanej terapii), pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo lub wystąpienie nadwrażliwości, alergii lub wcześniejszej niepożądanego reakcji na desloratadynę, kobiety w ciąży i w okresie laktacji. <p>Każda ciąża, która wystąpiła już w trakcie trwania badania u pacjentki lub partnera pacjentki była dodatkowo oddzielnie odnotowywana.</p>
Komentarz i ograniczenia badania	
Post-marketingowe badanie obserwacyjne przeprowadzone na terenie Niemiec, w którym nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji oraz liczby utraconych pacjentów.	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 169. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do badania [91].

Parametry		Grupa badana (N=9 246)
Wiek, średnia (zakres), lata		43,2 (2 – 101)
Płeć, n (%)	kobiety	5 717 (62,5%)
	mężczyźni	3 529 (38,2%)*
Wzrost, średnia (zakres), cm		171 (104 – 205)
Waga, średnia (zakres), kg		71,1 (20 – 178)
BMI, średnia (zakres), kg/m ²		24,3 (12 – 50)
Choroby współistniejące, n (%)		2 288 (24,7%)
Okres, w którym zdiagnozowano choroby współistniejące		średnio 10,6 lat przed rozpoczęciem badania
Najczęstsze choroby współistniejące, N= 2 288 n (%)	wysypka atopowa	343 (15,0%*)
	nadciśnienie tętnicze	240 (10,5%*)
	alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa/alergia na pyłki roślin	238 (10,4%*)
	cukrzyca	151 (6,6%*)
	astma	87 (3,8%*)
Terapia dodatkowa, n (%)		1 389 (15,0%*)
Poszczególne terapie dodatkowe, N= 1 389 n (%)	glikokortykosteroidy doustne	333 (24,0%*)
	glikokortykosteroidy o działaniu miejscowym	808 (58,2%*)
	inne leki przeciwhistaminowe	105 (7,5%*)
	inne leki niespecyficzne	230 (16,5%*)
Czas trwania terapii, średnia (zakres), miesiące		24,9 (1 – 600)
Terapia przeciwhistaminowa stosowana przed rozpoczęciem badania, n (%)		4 957 (53,6%)
Leczenie przeciwhistaminowe stosowane przed rozpoczęciem badania, N= 4 957 n (%)	cetyryzyna	1 621* (32,7%)
	loratadyna	1 388* (28,0%)
	feksofenadyna	783* (15,8%)
	inne leki przeciwhistaminowe	1 522*(30,7%)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 170. Charakterystyka badania obserwacyjnego [92].

[92] Lachapelle J.M., et al. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej przeprowadzone w okresie pomiędzy kwietniem 2002 roku a grudniem 2003 roku. Ośrodki: 24 ośrodki kliniczne w Belgii. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Liczebność populacji ogółem: N= 121 Schemat podania: desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień. Terapie dodatkowe: w badaniu nie stosowano terapii dodatkowych. Pacjenci przyjmujący określone leki musieli być poddani okresowi wypłukania (ang. <i>washout period</i>)</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 42 dni. <u>Okres obserwacji:</u> kwiecień 2002 – grudzień 2003.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
20 pacjentów (16,2%*).		<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia przy użyciu wskaźnika DLQI (wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia), indywidualna ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie desloratadyną, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia, stosowanie środków antykoncepcyjnych w przypadku osób w wieku rozrodczym, brak chorób współistniejących (z wyjątkiem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej) oraz terapii mogących wywoływać przewlekłą pokrzywkę lub wpłynąć na przebieg i wyniki badania (np. wziewne glikokortykosteroidy stosowane w przebiegu astmy lub reakcja alergiczna na żywność i/lub leki objawiająca się wysypką skórna), przewlekła pokrzywka idiopatyczną zdiagnozowana w okresie co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem badania, z widocznymi objawami w okresie co najmniej 3 tygodni przed rozpoczęciem badania, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Obserwacyjne badanie kliniczne oceniające wpływ terapii desloratadyną na jakość życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną przeprowadzone na terenie Belgii, z którego zrezygnowało 20 pacjentów: 6/20 – utrata z okresu obserwacji, 14/20 – w większości przyczynami był brak skuteczności terapii związany z wystąpieniem działań niepożądanych. W badaniu nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia pacjentów z uczestnictwa w badaniu.</p>		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 171. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania [92].

Parametry		Grupa badana (N=121)
Wiek, średnia (SD), lata		41,1 (15,7)
Choroby współistniejące, n (%)		11 (9,1%)
Płeć, n (%)	kobiety	73* (60%)
	mężczyźni	48* (40%)
Czas trwania przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, mediana (SD), tygodnie		47,7 (251,1)
Czas trwania uwidocznienia objawów, mediana (SD), tygodnie		8,7 (51,5)
Rasa, n (%)	kaukaska	111* (95,1%)
	czarna	1* (0,8%)
	latynoska	4* (3,3%)
	azjatycka	1* (0,8%)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 172. Charakterystyka nieopublikowanego badania klinicznego [93].

[93] Badanie o numerze identyfikacyjnym NCT00536380		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie interwencyjne fazy IV. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali Jadad: na GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Liczebność populacji ogółem: N= 314 grupa 1. desloratadyna w dawce 5 mg/dzień: 106/314 (33,8%*), grupa 2. desloratadyna w dawce 10 mg/dzień: 104/314 (33,1%*), grupa 3. desloratadyna w dawce 20 mg/dzień 104/314 (33,1%*).</p> <p>Schemat podania: desloratadyna w tabletkach podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień, desloratadyna w tabletkach podawana doustnie w dawce 10 mg/dzień, desloratadyna w tabletkach podawana doustnie w dawce 20 mg/dzień</p> <p>Terapie dodatkowe: brak danych</p>	<p>Okres leczenia: 4 tygodnie. Okres obserwacji: wrzesień 2007 – kwiecień 2009.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
31 pacjentów (9,9%*).		<ul style="list-style-type: none"> zmiana wskaźnika aktywności pokrzywki (USA) względem wartości początkowej dla porównania skuteczności klinicznej desloratadyny stosowanej w dawkach 5 mg/dzień oraz 10 mg/dzień, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> zgoda na udział w badaniu, wiek od 18 do 75 roku życia, co najmniej 6-tygodniowa historia przewlekłej pokrzywki idiopatycznej oraz co najmniej 2-tygodniowa terapia lekami przeciwhistaminowymi 2 generacji, uwidocznione objawy pokrzywki w momencie badania skryningowego, wskaźnik aktywności pokrzywki podczas badania początkowego na poziomie 10 – 30, gotowość do oceny poszczególnych objawów i rejestrowania wyników tej oceny, ukończenie okresu wymywania (ang. <i>washout period</i>) w przypadku pacjentów poddanych wcześniej farmakoterapii, stosowanie zaakceptowanych przez badaczy środków antykoncepcyjnych w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, negatywny wynik testu ciążyowego, w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, dobry stan kliniczny rozumiany jak brak innych chorób poza przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, mogących w płynąć na przebieg lub wyniki badania, pacjenci będący w stanie stosować się do dawkowania, harmonogramu wizyt, którzy wyrazili zgodę na rejestrowanie w codziennym dzienniku: nasilenia objawów, czasu przyjmowania leków, przyjmowania leków dodatkowych oraz wystąpienia działań niepożądanych wraz ze stopniem ich nasilenia. 		<ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży lub planujące zajść w ciążę w okresie trwania badania, kobiety w okresie laktacji lub planujące laktację w trakcie badania lub 90 dni po jego zakończeniu, nieukończony okres wymywania (ang. <i>washout period</i>) w przypadku pacjentów przejmujących niedozwolone leki, przyjmowanie jakichkolwiek badanych leków w okresie 30 dni przed rozpoczęciem rekrutacji do badania, sezonowe lub przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, astma niekontrolowana przy użyciu beta-2-mimetyków o krótkim działaniu, ciężkie choroby mające wpływ na układ odpornościowy (z wyjątkiem pokrzywki), przewlekłe zaburzenia związane z układem trawiennym mogące mieć wpływ na skuteczność terapii doustnej (przewlekła biegunka, wady wrodzone przewodu żołądkowo-jelitowego lub związane z przebyciem zabiegów chirurgicznych), występowanie padaczki, ataku mózgowo-naczyniowego lub niedokrwiennego aktualnie lub w wywiadzie, występowanie zawału mięśnia sercowego lub zaburzeń rytmu serca wymagające zastosowania farmakoterapii aktualnie lub w wywiadzie, występowanie istotnych chorób nerek lub schorzeń wątroby aktualnie lub w wywiadzie, nowotwór wymagający zastosowania chemioterapii lub radioterapii, jaszka, niedrożność cewki moczowej z trudnościami z opróżnianiem, ostra postać pokrzywki, wskaźnik BMI >35, jakiegokolwiek odchylenia od prawidłowych wartości w badaniu fizykalnym lub innych badaniach mające wpływ na wyniki badania lub bezpieczeństwo pacjenta uczestniczącego w badaniu, sytuacja pacjenta, która w opinii badacza może kolidować z optymalnym jego uczestnictwem w badaniu, uczestnictwo w innych badaniach klinicznych, osoba związana lub członek rodziny związany z osobą zaangażowaną w przeprowadzane badanie, alergia lub historia nadwrażliwości na desloratadynę, substancję pomocniczą lub loratadynę, dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zamaskowaniem próby, z którego zrezygnowało 31, w grupie desloratadyny 5 mg/dzień: 12 pacjentów (2/12- wycofanie zgody na udział w badaniu niezwiązane z zastosowaną terapią, 3/12- niezgodność z protokołem); w grupie desloratadyny 10 mg/dzień: 9 pacjentów (2/9- z powodu działań niepożądanych, 5/9-wycofanie zgody na udział w badaniu związane z zastosowaną terapią, 2/9- niezgodność z protokołem); w grupie desloratadyny 20 mg/dzień: 10 pacjentów (2/10- z powodu działań niepożądanych, 1/10-utrata z okresu obserwacji, 1/10-wycofanie zgody na udział w badaniu niezwiązane z zastosowaną terapią, 2/10-wycofanie zgody na udział w badaniu związane z zastosowaną terapią, 3/10- brak zgodności z protokołem, 1/10- z powodów administracyjnych).</p>		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 173. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do nieopublikowanego badania NCT00536380 [93].

Parametry	Desloratadyna 5 mg/dzień (N= 106)	Desloratadyna 10 mg/dzień (N= 104)	Desloratadyna 20 mg/dzień (N= 104)	Ogółem (N=314)	
Wiek, średnia (SD), lata	41,4 (12,8)	40,4 (13,3)	40,1 (14,2)	40,6 (13,4)	
Płeć, n (%)	kobiety	70 (66,0%*)	69 (66,3%*)	70 (67,3%*)	209 (66,6%*)
	mężczyźni	36 (34,0%*)	35 (33,7%*)	34 (32,7%*)	105 (33,4%*)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 174. Charakterystyka post-marketingowego badania obserwacyjnego [94].

[94] Bachert C., Maurer M., 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Obserwacyjne badanie post-marketingowe bez grupy kontrolnej. Ośrodki: ośrodki kliniczne na terenie Niemiec. Ocena w skali MOS: nie dotyczy. GRADE: średnia</p>	<p>Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną biorących udział w 4 post-marketingowych badaniach przeprowadzonych na terenie Niemiec w okresie pomiędzy lutym 2001 roku, a marcem 2002 roku.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 77</p> <p>I badanie: 47 953/77 880 (61,6%*), II badanie: 9 246/77 880 (11,9%*), III badanie: 7 948/77 880 (10,2%*), IV badanie: 13 183/77 880 (16,9%*).</p> <p>Schemat podania: desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień.</p> <p>Terapie dodatkowe pacjenci mogli przyjmować inne leki. Decyzja dotycząca wyboru terapii dodatkowych pozostawała w gestii lekarzy prowadzących i musiała ona być zgodna z istniejącą praktykę kliniczną.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> luty 2001 – marzec 2002.</p>
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	
166 pacjentów (0,2%*).	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana wyników oceny nasilenia poszczególnych symptomów choroby względem wartości początkowej, indywidualna ocena nasilenia objawów nosowych, ocznych, skórnych oraz astmatycznych indywidualna ocena jakości snu oraz codziennej aktywności, ogólna indywidualna ocena skuteczności terapii desloratadyną profil bezpieczeństwa. <p><i>Analiza post hoc.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> indywidualna ocena skuteczności klinicznej desloratadyny względem wcześniejszej farmakoterapii za pomocą leków przeciwhistaminowych. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną wymagający terapii desloratadyną zgodnej z warunkami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ulotce). <p><i>Analiza post hoc.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza monoterapia lekami przeciwhistaminowymi II generacji (cetyryzyną, feksofenadyną, loratadyną lub mizolastyną) okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. 	<ul style="list-style-type: none"> stwierdzenie w wywiadzie: choroby, nadwrażliwości, reakcji alergicznej lub działań niepożądanych związanych z zastosowaniem desloratadyny lub jakichkolwiek substancji pomocniczych, kobiety w ciąży i w okresie laktacji (wystąpienie ciąży w okresie badania było każdorazowo rejestrowane). <p><i>Analiza post hoc.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie co najmniej 2 leków w terapii okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Post-marketingowe badanie obserwacyjne łączące 4 inne badania obserwacyjne przeprowadzone na terenie Niemiec pomiędzy lutym 2001 a marcem 2002, z którego zrezygnowało 166 pacjentów (I badanie: 130/166, II badanie: 22/166, III badanie: 11/166, IV badanie: 3/166).		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 175. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania [94].

Parametry	I badanie (N=47 953)	II badanie (N=9 246)	III badanie (N=7 498)	IV badanie (N=13 183)	Ogółem (N=77 880)	
Wiek w latach, średnia	38,8	43,2	39,2	42,1	40,8	
Płeć, n(%)	kobiety	27 717* (57,8%)	5 779* (62,5%)	4 221* (56,3%)	7 527* (57,1%)	45 170* (58,0%)
	mężczyźni	20 236 (42,2%*)	3 467 (37,5%*)	3 277 (43,7%*)	5 656 (42,9%*)	32 710 (42,0%*)
Średni czas trwania terapii desloratadyną, dni (zakres)	38,4 (1-232)	40,4 (1-238)	30,2 (1-233)	29,6 (1-240)	-	
Lekarz prowadzący, specjalizacja	alergolog, ogólny	dermatolog, alergolog, ogólny	laryngolog	ogólny	-	

Średni czas trwania alergii, miesiące (zakres)	88,5 (1-840)	24,9 (1-600)	75,5 (1-720)	71,3 (1-600)	-	
Rozpoznanie, n (%)	okresowe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	(89,2%)	-	(72,0%)	(57,0%)	-
	przewlekła pokrzywka idiopatyczna	-	9 246* (100%)	-	(21,8%)	-
	inne	(8,2%)	-	(6,9%)	(16,5%)	-
	nie odnotowano	(2,6%)	-	(21,1%)	(4,7%)	-

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 176. Charakterystyka nieopublikowanego, post-marketingowe badania obserwacyjnego [95].

[95] Badanie o numerze identyfikacyjnym NCT00724698		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Prospektywne, post-marketingowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Ośrodki: ośrodki kliniczne na terenie Filipin. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. GRADE: niska	Populacja pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Liczebność populacji ogółem: N= 3 011 Schemat podania: desloratadyna w tabletkach podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień, Terapie dodatkowe: brak danych	Okres leczenia: 14 dni Okres obserwacji: październik 2005 – grudzień 2007.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
90 pacjentów (3,0%*)		<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek od 12 roku życia, zdiagnozowane alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub przewlekła pokrzywka idiopatyczna. 		<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na desloratadynę, kobiety w ciąży i w okresie laktacji.
Komentarz i ograniczenia badania		
Post-marketingowe, prospektywne badanie obserwacyjne na terenie Filipin, z którego zrezygnowało 90 pacjentów (9/90- z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 4/90- z powodu braku skuteczności terapii, 16/90- brak zgodności z zastosowanym leczeniem, 36/90- utrata z okresu obserwacji, 25/90-brak informacji).		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 177. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do nieopublikowanego badania NCT00724698 [95].

Parametry	Grupa badana (N=3 011_	
Wiek, n (%)	≤18 roku życia	239 (7,9%*)
	18-65 roku życia	2 542 (84,4%*)
	≥65 roku życia	230 (7,6%*)
Płeć, n (%)	kobiety	1 788 (59,4%*)
	mężczyźni	1 223 (40,6%*)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

18.6. Badania nieopublikowane

Tabela 178. Charakterystyka badań nieopublikowanych dotyczących zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki [65]-[85].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
Desloratadyna stosowana w różnych dawkach lub brak grupy kontrolnej							
Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [okresowy/sezonowy]							
[65]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00805584. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A multi-center, open-label, non-comparative study of the relief of nasal symptoms and tolerability in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) treated with Aeries. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Badanie interwencyjne, fazy IV przeprowadzone na pojedynczej grupie pacjentów (bez grupy kontrolnej), bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>). Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia niezależnie od płci, zdiagnozowane okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (określone jako katar sienny), dobry stan kliniczny, brak innych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania. 	311	Desloratadyna w postaci tabletki doustnej przyjmowanej rano w dawce 5 mg/dzień. Czas trwania terapii: 15 dni.	maj 2003/ czerwiec 2003
Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną							
[66]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00795158 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An open-label Study of the effects of desloratadine treatment on the quality of life of patients with chronic urticaria. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Badanie interwencyjne, fazy III przeprowadzone na pojedynczej grupie pacjentów (bez grupy kontrolnej), bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>). Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia niezależnie od płci, przewlekła pokrzywka definiowana jako obecność świądu i bąbli pokrzywkowych utrzymujących się przez co najmniej 6 tygodni, przy czym bąble powinny utrzymywać się krócej niż 24 godziny i występować co najmniej 2 dni w tygodniu, dobry stan kliniczny potwierdzony wywiadem oraz badaniem fizykalnym, brak innych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania. 	282	Desloratadyna w postaci tabletki doustnej w dawce 5 mg/dzień. Czas trwania terapii: 28 dni.	listopad 2002/ styczeń 2004
[67]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00598611 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An exploratory phase III, randomised double-blind, therapeutic single dose-related effect, parallel group study to assess and compare the effects of 5 mg vs 20 mg desloratadine on skin lesions in patients with chronic urticaria (CU). <u>Sponsor badania:</u> Charite University, Berlin, Germany.</p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy III, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 75 roku życia niezależnie od płci, przewlekła pokrzywka (bąble pokrzywkowe i świąd) utrzymująca się przez co najmniej 6 tygodni o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, skuteczne leczenie przeciwhistaminowe w historii choroby. 	29	Desloratadyna podana doustnie w pojedynczej dawce 20 mg vs desloratadyna podana doustnie w pojedynczej dawce 5 mg. Czas trwania terapii: 24 godziny od podania pojedynczych dawek	wrzesień 2007/ sierpień 2009

[68]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00795522 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An open-label Study of the effects of desloratadine (Aerius.) treatment on the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Badanie interwencyjne, fazy IV przeprowadzone na pojedynczej grupie pacjentów (bez grupy kontrolnej), bez randomizacji i zamaskowania (ang. <i>open label</i>). Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia niezależnie od płci, przewlekła pokrzywka idiopatyczna w postaci świądu i bąbli pokrzywkowych utrzymujących się przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem początkowym, dobry stan kliniczny, brak innych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania. 	51	<p>Desloratadyna podana doustnie w dawce 5 mg/dzień. Czas trwania terapii: 28 dni.</p>	lipiec 2003/ marzec 2005
Desloratadyna vs placebo							
Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [okresowy/sezonowy]							
[69]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00862225 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Randomized, Double-blind Prospective Clinical Study to Examine the Mechanism of Action of IG-RD-001 (Ze-339) Compared to Desloratadine and Placebo in Patients With Seasonal Allergic Rhinitis Who Are Sensitized to Grasses. <u>Sponsor badania:</u> Max Zeller Soehne AG</p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy II, z podwójnym zamaskowaniem próby przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>crossover</i>). Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia niezależnie od płci, co najmniej dwuletnia historia zapalenia błony śluzowej nosa indukowanego pyłkami traw, udokumentowanie alergii na pyłki traw za pomocą punktowego testu skórniego lub testu RAST, wykluczenie ciąży. 	18	<p>Desloratadyna w dawce 5 mg/dzień vs placebo vs Ze-339 (po próbie prowokacyjnej z alergenem) Czas trwania terapii: dawki pojedyncze.</p>	styczeń 2008/ grudzień 2008
[70]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00867191 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A multi-centre, double-blind, randomised comparison of the effects of desloratadine (Aerius®) and placebo in the relief of nasal symptom scores in subjects with seasonal allergic rhinitis (Sar) to cypress pollen. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia niezależnie od płci, co najmniej dwuletnia historia zapalenia błony śluzowej nosa występująca w okresie od stycznia do marca, spowodowana alergią na pyłek cyprysu, dobry stan kliniczny, brak innych istotnych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania. 	233	<p>Desloratadyna w postaci tabletki podana doustnie w dawce 5 mg/dzień vs placebo w postaci tabletki doustnej. Czas trwania terapii: 15 dni.</p>	luty 2002/ kwiecień 2003
[71]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00779636. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Efficacy and safety of desloratadine 10 mg daily vs. placebo in subjects with allergic airway disease during the pollen season <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, z podwójnym zamaskowaniem próby przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 65 roku życia niezależnie od płci, co najmniej dwuletnia historia okresowego (sezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz obecność objawów astmatycznych (kaszel, świszczący oddech, trudności w oddychaniu), występujących w okresie pylenia roślin, dobry stan kliniczny, brak innych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania. 	506	<p>Desloratadyna podana doustnie w dawce 10 mg/dzień vs placebo Czas trwania terapii: 28 dni.</p>	lipiec 2003/ listopad 2004

[72]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00783211. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A placebo controlled study of the efficacy and safety of desloratadine vs. fexofenadine 180 mg. in the treatment of subjects with symptomatic seasonal allergic rhinitis (SAR). <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 12 roku życia niezależnie od płci, <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwuletnia historia okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, dobry stan kliniczny, brak innych istotnych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania. 	722	<p>Desloratadyna podana doustnie w dawce 5 mg/dzień vs placebo vs fexofenadyna w dawce 180 mg/dzień Czas trwania terapii: 15 dni.</p>	sierpień 2004/ październik 2004
[73]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00783146. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A placebo controlled study of the efficacy and safety of desloratadine vs. fexofenadine 180 mg. in the treatment of subjects with symptomatic seasonal allergic rhinitis (SAR). <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 12 roku życia niezależnie od płci, <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwuletnia historia okresowego (sezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, dobry stan kliniczny, brak innych istotnych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania. 	728	<p>Desloratadyna podana doustnie w dawce 5 mg/dzień vs placebo vs fexofenadyna w dawce 180 mg/dzień Czas trwania terapii: 15 dni.</p>	sierpień 2004/ październik 2004
Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną							
[74]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00757562. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Multiple-dose safety and tolerance study of desloratadine in atopic pediatric subjects and pediatric subjects with chronic idiopathic urticaria, ages >=2 to <12 years, who are poor metabolizers of desloratadine. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy III, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 2 do 12 roku życia niezależnie od płci, udział we wcześniejszym badaniu o numerze ID P03031, rozpoznanie atopii lub przewlekłej, pokrzywki idiopatycznej oraz upośledzony metabolizm desloratadyny (ang. <i>poor metaboliser</i>). 	97	<p>Desloratadyna w postaci syropu doustnego podawanego rano w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,25 mg/dzień (2,5 ml/dzień) – pacjenci w wieku 2 - 6 lat, 2,5 mg/dzień (5 ml/dzień) – pacjenci w wieku 6 - 12 lat <p>vs placebo w postaci syropu doustnego w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,25 mg/dzień (2,5 ml/dzień) – pacjenci w wieku 2 - 6 lat, 2,5 mg/dzień (5 ml/dzień) – pacjenci w wieku 6 - 12 lat <p>Czas trwania terapii: 36 dni.</p>	listopad 2002/ październik 2003
Desloratadyna vs placebo vs cetyryzyna							
Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną							
[75]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00751218. <u>Oficjalny tytuł badania:</u></p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, z podwójnym zamaskowaniem</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 12 do 70 roku życia, niezależnie 	174	<p>Desloratadyna w postaci tabletki podawanej</p>	maj 2004/ sierpień 2005

	<p>A comparative double-blind, double-dummy study of desloratadine (DL) 5 mg once daily, cetirizine 10 mg once daily, and placebo once daily in patients with chronic idiopathic urticaria (CIU).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>		<p>od płci,</p> <ul style="list-style-type: none"> objawy przewlekłej pokrzywki idiopatycznej utrzymujące się przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem badania (zaostrenie choroby od co najmniej 3 tygodni przed włączeniem oraz obecność bąbli przez co najmniej 3 dni w tygodniu w przebiegu aktualnego zaostrzenia zmian skórnych), przebieg pokrzywki określony na co najmniej umiarkowanie nasilony, dobry stan kliniczny, brak innych istotnych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania. 		<p>doustnie w dawce 5 mg/dzień vs cetyryzyna w postaci kapsułki podawanej doustnie w dawce 10 mg/dzień vs placebo. Czas trwania terapii: 28 dni.</p>	
[76]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00751166. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A comparative double-blind, double-dummy study of desloratadine (DL) 5 mg once daily, cetirizine 10 mg once daily, and placebo once daily in patients with chronic idiopathic urticaria (CIU).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	<p>Zakończone przedwcześnie/przerwane</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 12 do 70 roku życia niezależnie od płci, objawy przewlekłej pokrzywki idiopatycznej utrzymujące się przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem badania (zaostrenie choroby od co najmniej 3 tygodni przed włączeniem oraz obecność bąbli przez co najmniej 3 dni w tygodniu w przebiegu aktualnego zaostrzenia zmian skórnych), przebieg pokrzywki określony na co najmniej umiarkowanie nasilony, dobry stan kliniczny, brak innych istotnych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania. 	149	<p>Desloratadyna w postaci tabletki doustnej podawanej rano w dawce 5 mg/dzień vs cetyryzyna w postaci tabletki doustnej podawanej rano w dawce 10 mg/dzień vs placebo. Czas trwania terapii: 28 dni.</p>	<p>marzec 2004/ maj 2005</p>
Desloratadyna vs cetyryzyna							
Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [okresowy/sezonowy]							
[77]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00794846. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Preference evaluation of Clarinex tablets vs Zyrtec tablets in subjects with symptomatic allergic rhinitis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.</p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, bez zamaskowania w schemacie skrzyżowanym. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.</p>	<p>Zakończone</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia niezależnie od płci, co najmniej 2 letnia historia okresowego (sezonowego) i/lub przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, obecność objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w tym objawów nosowych w trakcie rozpoczęcia badania, brak stosowania preparatów z desloratadyną lub cetyryzyną w czasie ostatniego roku, dobry stan kliniczny, brak innych istotnych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania. 	124	<p><u>Grupa I:</u> desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień przez 7 dni, 5 – 28 dni okresu wymywania (ang. <i>washout</i>) cetyryzyna w postaci doustnej w dawce 10 mg/dzień przez 7 dni. <u>Grupa II:</u> cetyryzyna w postaci doustnej w dawce 10 mg/dzień stosowana przez 7 dni, 5 – 28 dni okresu wymywania</p>	<p>grudzień 2002/ maj 2003</p>

18.6. Badania nieopublikowane

						desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień przez 7 dni. Czas trwania terapii: 7 dni (+ okres wymywania)	
[78]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00794495. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Preference evaluation of Clarinex tablets vs Zyrtec tablets in subjects with symptomatic allergic rhinitis. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.	Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, bez zamaskowania w schemacie skrzyżowanym. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.	Zakończone	Populacja pacjentów i kryteria włączenia do badania są analogiczna jak w badaniu NCT00794846 [77].	122	Desloratadyna oraz cetyryryzyna podawane w dawkach i schemacie analogicznym jak w powyższym badaniu NCT00794846 [77]. Czas trwania terapii: 7 dni (+ okres wymywania)	grudzień 2002/ lipiec 2003
[79]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00794599. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Preference evaluation of Clarinex tablets vs Zyrtec tablets in subjects with symptomatic allergic rhinitis. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.	Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, bez zamaskowania w schemacie skrzyżowanym. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.	Zakończone	Populacja pacjentów i kryteria włączenia do badania są analogiczna jak w badaniu NCT00794846 [77] oraz badaniu NCT00794495 [78].	118	Desloratadyna oraz cetyryryzyna podawane w dawkach i schemacie analogicznym jak w badaniach NCT00794846 [77] oraz NCT00794495 [78]. Czas trwania terapii: 7 dni (+ okres wymywania)	grudzień 2002/ sierpień 2003
Desloratadyna vs placebo vs lewocetyryzyna							
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa (nie zdefiniowano rodzaju alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa)							
[80]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00160589. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A multicentre, double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled study: evaluation of the efficacy and safety of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg administered orally as capsules once daily, in the morning, over 2 weeks in patients suffering from allergic rhinitis (AR). <u>Sponsor badania:</u> UBC Inc.	Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: brak danych. Cel: brak danych.	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia niezależnie od płci, <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwuletnia historia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z szczególnym zaostrzeniem objawów w sezonie pylenia traw, potwierdzona alergia na pyłki traw w teście skórnym. 	729	Desloratadyna w postaci kapsułki doustnej podawanej rano w dawce 5 mg/dzień vs lewocetyryzyna w postaci kapsułki doustnej podawanej rano w dawce 5 mg/dzień vs placebo. Czas trwania terapii: 2 tygodnie.	kwiecień 2005/ wrzesień 2005
Desloratadyna vs lewocetyryzyna							
Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [okresowy/sezonowy]							
[81]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00160537. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A monocenter, double-blind, randomized trial, with two parallel groups comparing the clinical efficacy of levocetirizine 5 mg capsules and desloratadine 5 mg capsules taken	Randomizowane badanie interwencyjne fazy IV, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: brak danych. Cel: brak danych.	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia niezależnie od płci, <ul style="list-style-type: none"> alergiczne, okresowe (sezonowe) zapalenie błony śluzowej nosa zdiagnozowane i leczone w okresie 2 lat od rozpoczęcia badania, potwierdzona alergia na pyłki traw w 	200	Desloratadyna w postaci kapsułki doustnej w dawce 5 mg/dzień vs lewocetyryzyna w postaci kapsułki doustnej w dawce 5 mg/dzień	maj 2005/lipiec 2005

	once a day over 3 weeks of treatment in adult subjects suffering from seasonal allergic rhinitis (SAR) due to grass pollen. <u>Sponsor badania:</u> UBC Inc.			teście skórnym lub teście RAST.		Czas trwania terapii: 3 tygodnie.	
Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa (nie zdefiniowano rodzaju alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa)							
[82]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00789152. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> The effects of desloratadine and levocetirizine on nasal obstruction in subjects with induced allergic rhinitis in the VCC assessed clinically and with nasal rhinomanometry and nasal flowmetry. <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough.	Randomizowane badanie interwencyjne fazy III, z podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 45 roku życia niezależnie od płci, dobry stan kliniczny, brak innych istotnych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania, nadwrażliwość na alergeny traw potwierdzona w komorze alergenowej, udokumentowanie alergii w teście skórnym lub teście RAST, okresowe (sezonowe), alergiczne, zapalenie błony śluzowej nosa w okresie co najmniej 2 lat przed rozpoczęcia badania, potwierdzona skuteczność wcześniejszego leczenia za pomocą preparatów przeciwhistaminowych. 	81	<p><u>Grupa I:</u> desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień przez 8 dni, 10 – 35 dni okresu leków wymywania (ang. <i>washout</i>) lewocetyryzyna w postaci doustnej w dawce 5 mg/dzień przez 8 dni.</p> <p><u>Grupa II:</u> lewocetyryzyna w postaci doustnej w dawce 5 mg/dzień przez 8 dni, 10 – 35 dni okresu wymywania (ang. <i>washout</i>) desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień przez 8 dni. Czas trwania terapii: 8 dni (+ okres wymywania)</p>	grudzień 2003/ maj 2004
Desloratadyna vs placebo vs bilastyna							
Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [okresowy/sezonowy]							
[83]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01108783. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and desloratadine 5 mg for the treatment of seasonal allergic rhinitis. <u>Sponsor badania:</u> Faes Farma, S.A.	Randomizowane badanie interwencyjne fazy III, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 12 do 70 roku życia niezależnie od płci, okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa zdiagnozowane na podstawie obecności nosowych i nienosowych objawów klinicznych oraz w oparciu o wyniki testów skórnym wykonanych w trakcie selekcji do badania lub w okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania. 	720	Desloratadyna w postaci tabletki podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień vs bilastyna w postaci tabletki podawana doustnie w dawce 20 mg/dzień vs placebo w postaci tabletki doustnej. Czas trwania terapii: 14 dni.	kwiecień 2003/ luty 2004
[84]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01400828. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Randomized,	Randomizowane badanie interwencyjne fazy III, z podwójnym zamaskowaniem	Rekrutacja uczestników	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 12 do 70 roku życia niezależnie od płci, 	240	Desloratadyna w postaci tabletki podawana	czerwiec 2011/-

18.6. Badania nieopublikowane

	<p>double-blind, placebo/active-controlled, multi-center clinical trial to investigate the safety/tolerability and efficacy of bilastine 20mg after 14-day oral administration in patients with seasonal allergic rhinitis. <u>Sponsor badania:</u> <i>Yuhan Corporation.</i></p>	<p>przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	<p>(status badania zweryfikowany przez sponsora w styczniu 2012 roku).</p>	<ul style="list-style-type: none"> okresowe (sezonowe), alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa zdiagnozowane na podstawie obecności nosowych i nienosowych objawów klinicznych oraz w oparciu o wyniki testów skórnych wykonanych w trakcie selekcji do badania lub w okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania. 		<p>doustnie w dawce 5 mg/dzień vs bilastyna w postaci tabletki podawana doustnie w dawce 20 mg/dzień vs placebo w postaci tabletki doustnej Czas trwania terapii: 14 dni.</p>	
Desloratadyna vs oksybutynina							
Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [okresowy/sezonowy]							
[85]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00816972. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Pilot efficacy and safety field trial of desloratadine administered concomitantly with oxybutynin, in subjects with seasonal allergic rhinitis and post-nasal drip <u>Sponsor badania:</u> <i>Schering-Plough.</i></p>	<p>Randomizowane badanie interwencyjne fazy II, z podwójnym zamaskowaniem przeprowadzone w grupach równoległych. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.</p>	<p>Zakończone</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia niezależnie od płci, <ul style="list-style-type: none"> dobry stan kliniczny, brak innych istotnych chorób mogących wpłynąć na przebieg badania, co najmniej dwuletnia historia okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, alergia potwierdzona w punktowych testach skórnych, stan pełnoobjawowego zapalenia błony śluzowej nosa na etapie włączania do badania. 	<p>540</p>	<p>Desloratadyna w dawce 2,5 mg podawanej doustnie 2 razy dziennie + placebo vs oksybutynina w dawce 5 mg podawanej 2 razy dziennie + placebo vs desloratadyna w dawce 2,5 mg podawana doustnie 2 razy dziennie + oksybutynina w dawce 2,5 mg podawanej 2 razy dziennie vs desloratadyna w dawce 2,5 mg podawana doustnie 2 razy dziennie + oksybutynina w dawce 5 mg podawanej 2 razy dziennie. Czas trwania terapii: 7 dni.</p>	<p>kwiecień 2005/ czerwiec 2005</p>

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 10 badań klinicznych o niższej wiarygodności:

- 1 retrospektywne badanie kohortowe [86],
- 4 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej dotyczące efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [87], [88] [89], [90],
- 2 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej dotyczące efektywności klinicznej desloratadyny stosowanej u pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [91], [92],
- 2 obserwacyjne badania post-marketingowe bez grupy kontrolnej uwzględniające pacjentów zarówno z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, jak i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [94], [95],
- nieopublikowane badanie [93] przeprowadzone z randomizacją, w którym oceniano efektywność kliniczną różnych dawek desloratadyny, ale które ze względu na brak publikacji w postaci pełnego tekstu oraz wstępne wyniki dostępne jedynie na stronie rejestru badań klinicznych zostało ono opisane w niniejszym rozdziale.

Tabela 179. Badania kliniczne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki [86]-[95].

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[86] De Vos C., et al. 2008			
Obserwacyjne badanie kwestionariuszowe przeprowadzone przez lekarzy pierwszego kontaktu oraz specjalistów w wielu ośrodkach klinicznych na terenie 9 krajów Europy, wiosną 2005 roku. Podtyp badania: IIIC.	Populacja pacjentów z chorobami alergicznymi, w tym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz pokrzywką. Liczebność populacji ogółem: N=7 274. Liczebność pacjentów, ze zdiagnozowanym <u>alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa</u> : N=5 488 (75,5%), w tym: okresowym ANN: n= 1 125* (20,5%), przewlekłym ANN: n= 4 363* (79,5%) [według starej klasyfikacji; sezonowym ANN: 69,0%, całorocznym ANN: 30,9%]. Liczebność pacjentów z pokrzywką:	Desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień. Lek ten stosowało 706 pacjentów, co stanowi 9,7% całej populacji badanej; pozostali uczestnicy przyjmowali: lewocetyryzynę 5 mg/dzień: 2 648* (36,4%), cetyryzynę 10 mg/dzień: 1 884* (25,9%), loratadynę 10 mg/dzień: 749* (10,3%), ebastynę 10 mg/dzień: 175* (2,4%), ebastynę 20 mg/dzień: 160* (2,2%),	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Analizy poszczególnych punktów końcowych dokonano w populacji pacjentów włączonych do badania, którzy odpowiedzieli na pytania kwestionariuszowe, N= 685 (w niniejszym opracowaniu przedstawiono tylko wyniki oceny pacjentów otrzymujących desloratadynę). <u>Ogólne zadowolenie ze skuteczności zastosowanej terapii desloratadyną w ocenie pacjentów przy użyciu 10-stopniowej wizualnej skali analogowej</u> : 7,14. <u>Ogólne zadowolenie z terapii desloratadyną w ocenie lekarzy prowadzących przy użyciu 10-stopniowej wizualnej skali analogowej (SD)</u> : 7,36 (2,03). <u>Ocena zastosowanej terapii desloratadyną przez pacjentów jako „bardzo zadowolająca”</u> : 45,8%. <u>Wyrażenie chęci kontynuowania terapii desloratadyną</u> : 75,9%. <u>Poprawa jakości snu</u> : 43,0%. <u>Poprawa ogólnej aktywności dziennej</u> : 48,2%.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Sponsor: UCB S.A.	N=2 040 (28,1%), w tym: przewlekłą pokrzywką idiopatyczną: n=706* (34,6%), pokrzywką ostrą: n=692* (33,9%), innym rodzajem pokrzywki: n=830* (40,7%). Liczebność pacjentów z innymi chorobami alergicznymi: N=3 365 (46,3%).	feksofenadynę 180 mg/dzień: 160* (2,2%), feksofenadynę 120 mg/dzień: 145* (2,0%). <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Ocena pacjentów w zakresie tolerancji terapii desloratadyną przy użyciu 10-stopniowej wizualnej skali analogowej (SD): 7,83. Ocena lekarzy prowadzących w zakresie tolerancji terapii desloratadyną przy użyciu 10-stopniowej wizualnej skali analogowej: 7,83 (1,87).
Wnioski	Desloratadyna w indywidualnej ocenie pacjentów z chorobami alergicznymi (w tym również z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz pokrzywką) skutecznie wpływa na poprawę jakości snu oraz aktywności diennej pacjentów poddanych leczeniu. Profil bezpieczeństwa desloratadyny został oceniony przez pacjentów uczestniczących w badaniu, jak i lekarzy prowadzących jako dobry.		
[87] Bachert C., et al. 2002			
<p>Obserwacyjne, post-marketingowe badanie kwestionariuszowe przeprowadzone przez lekarzy pierwszego kontaktu oraz specjalistów w wielu ośrodkach klinicznych na terenie Niemiec, pomiędzy lutym a październikiem 2001 roku.</p> <p>Podtyp badania: IVC. Sponsor: Essex Pharma GmbH.</p>	<p>Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=49 953.</p>	<p>Desloratadyna.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> w przypadki pacjentów ze zdiagnozowaną astmą dozwolone było stosowanie leków przeciwastmatycznych.</p> <p><u>Okres leczenia (średnia):</u> 38,4 dnia (zakres: 1 - 232 dni).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> luty – październik 2001.</p>	<p>Nasilenie poszczególnych objawów nosowych (nieδροżność nosa, świąd nosa/kichanie wodnista wydzielina), ocznych (łzawienie, świąd/pieczenie, zaczerwienie oczu), astmatycznych (świszczący oddech, uczucie ucisku/ciężkości w klatce piersiowej, duszności, kaszel) oraz skórnych (świąd skóry, bąble/krosty, suchość skóry) oceniano w 4-stopniowej skali: 0 – brak, 1 – łagodne nasilenie, 2 – umiarkowane nasilenie, 3 – duże/ciężkie nasilenie. Całkowite nasilenie objawów stanowiło sumę punktacji ze wszystkich czterech organospecyficznych skal (nosowa, oczna, astmatyczna i skórna).</p> <p>Nasilenie zaburzeń snu oraz codziennej aktywności również oceniano w analogicznej, 4-stopniowej skali.</p> <p>Oceny nasilenia objawów dokonano w czasie pierwszej (początek badania) oraz drugiej (po zakończeniu badania/leczenia) wizyty kontrolnej.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Średnia, łączna ocena nasilenia wszystkich symptomów choroby:</u> wizyta I: 12,43 [95% CI: 12,38; 12,48], wizyta II: 2,99 [95% CI: 2,96; 3,02]. Różnica zmian nasilenia objawów pomiędzy wizytami była istotna statystycznie na poziomie p= 0,0001.</p> <p><u>Objawy nosowe</u></p> <p>- Średnia ocena nasilenia objawów nosowych (N=47 576): wizyta I: 5,45 [95% CI: 5,43; 5,47], wizyta II: 1,41 [95% CI: 1,40; 1,43]. Różnica zmian nasilenia objawów ocznych pomiędzy wizytami była istotna statystycznie na poziomie p= 0,0001.</p> <p>- Nieδροżność/zatkanie nosa o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia (n/N (%)): wizyta I: 47576 (67,2%), wizyta II: 47576 (6,2%). - Brak nieδροżności nosa (n/N (%)): wizyta I: 6 470*/47 576 (13,6%), wizyta II: 26 214*/47 576 (55,1%). Różnica zmian nasilenia nieδροżności nosa pomiędzy wizytami była istotna statystycznie na poziomie p= 0,0001 (raportowano wzrost).</p> <p>- Wodnista wydzielina z nosa o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia (n/N (%)): wizyta I: 34 064*/47 576 (71,6%), wizyta II: 2 474*/47576 (5,2%). Różnica zmian nasilenia wodnistej wydzieliny z nosa pomiędzy wizytami była istotna statystycznie.</p> <p>- Kichanie/świąd nosa o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia (n/N (%)): wizyta I: 35 539*/47 576 (74,7%), wizyta II: 2 474*/47576 (5,2%). Różnica zmian nasilenia świądu nosa/kichania pomiędzy wizytami była istotna statystycznie.</p> <p><u>Objawy oczne</u></p> <p>- Średnia ocena nasilenia objawów ocznych (N=47 451): wizyta I: 4,34 [95% CI: 4,32; 4,36], wizyta II: 0,84 [95% CI: 0,83; 0,86]. Różnica zmian nasilenia</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>objawów ocznych pomiędzy wizytami była istotna statystycznie na poziomie $p = 0,0001$.</p> <p>- Nadmierne łzawienie oczu o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia (n/N (%)): wizyta I: 24 959*/47 451 (52,6%), wizyta II: 1 708/47 451 (3,6%). Różnica zmian nasilenia łzawienia oczu pomiędzy wizytami była istotna statystycznie.</p> <p>- Pieczenie/świąd oczu o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia: wizyta I: 27 569*/47 451 (58,1%), wizyta II: 1945*/47 451 (4,1%). Różnica zmian nasilenia świądu/pieczenia oczu pomiędzy wizytami była istotna statystycznie.</p> <p>- Zaczerwienienie oczu o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia (n/N (%)): wizyta I: 20 689*/47451 (43,6%), wizyta II: 1 281*/47451 (2,7%). Różnica zmian nasilenia zaczerwienienia oczu pomiędzy wizytami była istotna statystycznie.</p> <p><u>Objawy astmatyczne</u></p> <p>- Średnia ocena nasilenia objawów astmy (N=46 962): wizyta I: 1,53 [95% CI: 1,51; 1,55], wizyta II: 0,43 [95% CI: 0,42; 0,44]. Różnica zmian nasilenia objawów astmatycznych pomiędzy wizytami była istotna statystycznie na poziomie $p = 0,0001$.</p> <p>- Średnia ocena nasilenia objawów astmy – subpopulacja pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jeden objaw astmy podczas oceny początkowej (N= 19 519): wizyta I: 3,68 [95% CI: 3,64; 3,71], wizyta II: 1,01 [95% CI: 0,99; 1,03]. Różnica zmian nasilenia objawów astmatycznych pomiędzy wizytami była istotna statystycznie na poziomie $p = 0,0001$.</p> <p>- Świszczący oddech o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia (n (%)): wizyta I: 4 494* (23,9%), wizyta II: 536* (2,9%). Różnica zmian nasilenia świszczącego oddechu pomiędzy wizytami była istotna statystycznie.</p> <p>- Duszność o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia (n (%)): wizyta I: 4 714* (25,0%), wizyta II: 581* (3,1%). Różnica zmian nasilenia duszności pomiędzy wizytami była istotna statystycznie.</p> <p>- Ucisk w klatce piersiowej w umiarkowanym do ciężkiego stopnia nasilenia (n (%)): wizyta I: 3 407* (18,2%), wizyta II: 405* (2,2%). Różnica zmian nasilenia ucisku w klatce piersiowej pomiędzy wizytami była istotna statystycznie.</p> <p>- Kaszel o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia (n(%)): wizyta I: 6 689* (35,4%), wizyta II: 707* (3,8%). Różnica zmian nasilenia kaszlu pomiędzy wizytami była istotna statystycznie.</p> <p>Spośród 8 743 pacjentów 4 022 (46%) odnotowało zmniejszenie liczby/częstotliwości przyjmowania leków astmatycznych. U 54% (4 721 pacjentów) nie stwierdzono żadnych zmian w zakresie konieczności jednoczesnego przyjmowania określonych leków astmatycznych.</p> <p>W subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jeden objaw astmy podczas oceny początkowej oraz dla których dokonano oceny analizowanego punktu końcowego (N= 7 021) 3 557 pacjentów (50,7%) stwierdziło zmniejszenie liczby/częstotliwości przyjmowania leków astmatycznych. U 3 464 uczestników (49,3%) nie stwierdzono żadnej zmiany w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego.</p> <p><u>Objawy skórne</u></p> <p>- Średnia ocena nasilenia objawów skórnych (N=47 005): wizyta I: 1,24 [95% CI: 1,22; 1,26], wizyta II: 0,34 [95% CI: 0,33; 0,35]. Różnica zmian nasilenia objawów skórnych pomiędzy wizytami była istotna statystycznie na poziomie $p = 0,0001$.</p> <p>- Średnia ocena nasilenia objawów skórnych – subpopulacja pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jeden objaw skórny podczas oceny początkowej (N= 18 468): wizyta I: 3,16 [95% CI: 3,13; 3,19], wizyta II: 0,84 [95% CI: 0,82; 0,86]. Różnica wyników pomiędzy wizytami była istotna statystycznie na poziomie $p = 0,0001$.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>- Indywidualna ocena skuteczności terapii desloratadyną przy użyciu 4-stopniowej skali – ocena pacjentów (ze względu na brak zdefiniowanej populacji dla oceny punktu końcowego wyniki przedstawiono jedynie w formie procentowej): doskonała: 56,2%, dobra: 35,0%, umiarkowana: 5,7%, słaba: 2,1%.</p> <p>- Indywidualna ocena skuteczności terapii desloratadyną przy użyciu 4-stopniowej skali – ocena lekarzy prowadzących (ze względu na brak zdefiniowanej populacji dla oceny punktu końcowego wyniki przedstawiono jedynie w formie procentowej): doskonała: 54,1%, dobra: 38,5%, umiarkowana: 5,4%, słaba: 3,1%.</p> <p>- Indywidualna ocena stopnia dostosowania się do wymogów terapii desloratadyną (ang. <i>compliance</i>) przy użyciu 4-stopniowej skali – ocena lekarzy prowadzących (ze względu na brak zdefiniowanej populacji dla oceny punktu końcowego wyniki przedstawiono jedynie w formie procentowej): doskonała: 74,1%, dobra: 23,9%, umiarkowana: 1,6%, słaba: 0,4%.</p> <p><u>Skuteczność desloratadyny w porównaniu do poprzedniej terapii</u></p> <p>- Indywidualna ocena skuteczności terapii stosowanej przed rozpoczęciem badania przy użyciu 4-stopniowej skali (ze względu na brak zdefiniowanej populacji dla oceny punktu końcowego wyniki przedstawiono jedynie w formie procentowej): doskonała: 4,6%, dobra: 36,1%, umiarkowana: 50,7%, słaba: 8,6%.</p> <p>W przypadku 28 3898 pacjentów oraz lekarzy prowadzących dokonano oceny porównawczej terapii desloratadyną z poprzednio stosowanym leczeniem antyalergicznym. Szybsze działanie desloratadyny w porównaniu do poprzednio stosowanych leków stwierdziło 64,1% lekarzy prowadzących natomiast brak różnicy pomiędzy lekami – 32,8. W przypadku pacjentów 65,7% oceniło desloratadynę jako szybszą w działaniu w porównaniu do poprzedniej terapii, natomiast 29,9 pacjentów nie stwierdziło różnicy pomiędzy zastosowanymi lekami. Desloratadyna okazała się lekiem o wolniejszym początku działania w porównaniu do wcześniej stosowanego leczenia w ocenie 3,1% lekarzy prowadzących i 4,5% pacjentów.</p> <p><u>Wpływ desloratadyny na jakość snu (N=46 535)</u> Zaburzenia snu (n (%)): brak: wizyta I: 16 520* (35,5%), wizyta II: 38 671* (83,1%), łagodne: wizyta I: 14 054* (30,2%), wizyta II: 6 701* (14,4%), umiarkowane: wizyta I: 12 983* (27,9%), wizyta II: 1 024* (2,2%), ciężkie: wizyta I: 2 978 (6,4%), wizyta II: 186* (0,4%).</p> <p><u>Wpływ desloratadyny na codzienną aktywność (N= 46 712)</u> Zaburzenia codziennej aktywności: brak: wizyta I: 12 192* (26,1%), wizyta II: 37 089* (79,4%), łagodne: wizyta I: 15 789* (33,8%), wizyta II: 8 221* (17,6%), umiarkowane: wizyta I: 15 602* (33,4%), wizyta II: 1 215* (2,6%), ciężkie: wizyta I: 3 083* (6,6%), wizyta II: 187* (0,4%).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <u>Działania niepożądane</u>, n (%): 212 (0,44%) <u>Liczba zgłoszonych działań niepożądanych</u>, n: 287. <u>Działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowaną terapią</u>: 242/287 (84,3%*).</p> <p><u>Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem</u>: zmęczenie: 47/212 (22,2%*), ból głowy: 41/212 (19,3%*) nudności: 22/212 (10,4%*), suchość w ustach 19/212 (9,0%*), biegunka: 6/212 (2,8%*).</p> <p>Większość odnotowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym do umiarkowanego stopnia nasilenia i uległa poprawie w trakcie trwania terapii desloratadyną.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>Ciężkie działanie niepożądane odnotowano u 15-letniej kobiety, u której stwierdzono współistnienie zespołu Gilberta. U pacjentki po przyjęciu desloratadyny wystąpił ból brzucha, tachykardia, nadmierne pocenie oraz wymioty. Pacjenta została przewieziona do szpitala i tam jest stan uległ zupełnej poprawie.</p> <p><u>Indywidualna ocena profilu bezpieczeństwa desloratadyny przy użyciu 4-stopniowej skali – ocena pacjentów</u> (ze względu na brak zdefiniowanej populacji dla oceny punktu końcowego wyniki przedstawiono jedynie w formie procentowej): - doskonała: 76,4%, dobra: 22,1%, umiarkowana: 0,9%, słaba: 0,6%.</p> <p><u>Indywidualna ocena profilu bezpieczeństwa desloratadyny przy użyciu 4-stopniowej skali – ocena lekarzy prowadzących</u> (ze względu na brak zdefiniowanej populacji dla oceny punktu końcowego wyniki przedstawiono jedynie w formie procentowej): - doskonała: 79,2%, dobra: 19,7%, umiarkowana: 0,6%, słaba: 0,4%.</p>
Wnioski	<p>Desloratadyna okazała się lekiem skutecznym w terapii okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa zarówno w ocenie samych pacjentów, jak i lekarzy prowadzących. Stosowanie desloratadyny wiązało się istotnie statystycznym zmniejszeniem nasilenia: objawów nosowych, skórnych, ocznych, a także objawów astmatycznych w odniesieniu do stanu początkowego. Dodatkowo w trakcie terapii desloratadyną stwierdzono znaczną poprawę jakości snu oraz codziennej aktywności pacjentów. Ogólny profil desloratadyny określony został jako dobry lub badzo dobry przez 98,5% pacjentów oraz 98,9% lekarzy prowadzących, a częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych była bardzo niska i wynosiła 0,44%. Wyniki raportowane w niniejszym długoterminowym badaniu obserwacyjnym uwzględniającym dużą liczbę pacjentów potwierdzają wyniki i wnioski z randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z grupą placebo, zarówno w odniesieniu do skuteczności klinicznej, jak i oceny bezpieczeństwa stosowania desloratadyny.</p>		
[88] Keith P.K., et al. 2007			
<p>Obserwacyjne badanie kwestionariuszowe przeprowadzone bez zamaskowania (ang. <i>open label</i>) przez 1 373 lekarzy na terenie Kanady, pomiędzy 1 kwietnia a 31 lipca 2002 roku. Podtyp badania: IVC. Sponsor: Schering-Plough Research Institute, Schering-Plough Canada, Pointe Claire, Quebec, Canada.</p>	<p>Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Liczebność populacji ogółem: N=6 829.</p>	<p>Desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> glikokortykosteroidy wziewne, doustne leki przeciwhistaminowe niewykazujące działania sedatywnego, leki okulistyczne, terapia immunologiczna, doustne leki przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym, leki zmniejszające przekrwienie nosa o działaniu miejscowym, wziewne leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy doustne, kromolin/kromoglikan, wziewne leki antycholinergiczne. <u>Okres leczenia:</u> 7 dnia. <u>Okres obserwacji:</u> 1 kwietnia – 31 lipca 2002 roku.</p>	<p>Nasilenie poszczególnych objawów okresowego (sezonowego) zapalenia błony śluzowej nosa: niedrożność/zatkanie nosa, wyciek wydzieliny, świąd nosa, świąd podniebienia, kichanie, kaszel, objawy oczne oraz ogólne nasilenie wszystkich objawów oceniano w skali od 0 (brak objawów) do 3 (objawy ciężkie, trudne do zaakceptowania, zaburzające normalną aktywność w ciągu dnia oraz sen).</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wyjściowa ocena stopnia nasilenia objawów wynosiła ogółem 2, co wskazywało na umiarkowane nasilenie analizowanych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Po 7 dniach terapii desloratadyną w dawce 5 mg/dzień stwierdzono istotną statystycznie redukcję w ogólnej ocenie nasilenia objawów oraz redukcję nasilenia poszczególnych objawów choroby w porównaniu do wartości początkowych ($p < 0,001$).</p> <p>W przypadku objawów niedrożności/zatkania nosa/ poprawę stwierdzono u 88,0% pacjentów. Mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki desloratadyny do całkowitego ustąpienia objawów choroby: 12 godzin (średnia: 24,8 godziny; SD: 28,3 godziny).</p> <p>Pacjenci przyjmujący wraz z desloratadyną glikokortykosteroidy wziewne odnotowali istotnie wyższe, w porównaniu do wartości początkowej, wyniki odnośnie zmniejszenia nasilenia objawów przekrwionego niedrożności/zatkania nosa niż pacjenci stosujący desloratadynę w monoterapii.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA (N= 6 829)</p> <p>Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: ból głowy: 138* (1,9%), senność: 116* (1,7%), zatknięty nos: 89* (1,3%), zawroty głowy: 82* (1,2%), zmęczenie: 75* (1,1%), bezsenność: 75* (1,1%).</p> <p>Nie raportowano żadnego przypadku ciężkich działań niepożądanych.</p>
Wnioski	<p>Desloratadyna stosowana w dawce 5 mg/dobę przez okres 7 dni okazała się preparatem skutecznym i dobrze tolerowanych w terapii okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u 6 786 pacjentów leczonych w kanadyjskich ośrodkach klinicznych. Dodatkowo, stosowanie desloratadyny wpłynęło na redukcję nasilenia niedrożności nosa o wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Co istotne w badaniu nie raportowano wystąpienia żadnych ciężkich działań niepożądanych.</p>		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[89] Lam H.K.C., et al. 2007			
<p>Prospektywne, nierandomizowane badanie obserwacyjne bez zamaskowania przeprowadzone w Hong Kongu pomiędzy czerwcem 2002 roku a wrześniem 2004 roku. Podtyp badania: IVC. Sponsor: Schering-Plough Corporation (Hong Kong).</p>	<p>Populacja pacjentów z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa z drugim bądź trzecim skierowaniem do leczenia specjalistycznego. Liczebność populacji ogółem: N=61. Liczebność populacji, która ukończyła badanie: N=47/61 (77%).</p>	<p>Desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień. <u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 30 miesięcy.</p>	<p>Stopień nasilenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oceniano za pomocą określonych skal: kichanie (w skali 0-3), wyciek wodnistej wydzieliny (w skali 0-3), niedrożność nosa (w skali 0-3), świąd nosa (w skali 0-1), świąd oczu i podniebienia (w skali 0-1), zapalenie spojówek (w skali 0-1). Całkowita suma punktów w zakresie ogólnego nasilenia objawów mogła wynosić od 0 do 12. Poza subiektywną oceną nasilenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a także oceną wpływu choroby i leczenia na jakość życia pacjentów, w badaniu przeprowadzono również badanie endoskopowe jamy nosa.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Wynik ogólnej oceny nasilenia objawów zapalenia błony śluzowej nosa,</u> - mediana (zakres międzykwartylowy): 5,0 (3,0; 6,0). Zmiana względem wartości początkowej: -1,0 (-3,0; 0); p < 0,001.</p> <p><u>Wyniki endoskopowej oceny nasilenia objawów zapalenia błony śluzowej nosa,</u> - mediana (zakres międzykwartylowy): 3,0 (2,0; 5,0). Zmiana względem wartości początkowej: -1,0 (-3,0; 0); p < 0,001.</p> <p><u>Wyniki oceny wpływu leczenia na jakość życia wykonanej przy użyciu skróconego kwestionariusza SF-36 dostosowanego do warunków chińskich, mediana (zakres międzykwartylowy):</u> - funkcjonowanie fizyczne: 95 (85; 100), zmiana względem wartości początkowej: 0 (-5,0; 5,0); p = 0,066, - aspekty aktywności fizycznej: 100 (50; 100), zmiana względem wartości początkowej: 0 (0; 25); p = 0,951, - aspekty emocjonalne: 100 (66,7; 100), zmiana względem wartości początkowej: 0 (0; 0); p = 0,346, - aktywność społeczna: 87,5 (75; 100), zmiana względem wartości początkowej: 0 (0; 12,5); p = 0,054, - zdrowie psychiczne: 72 (56; 80), zmiana względem wartości początkowej: 0 (-12; 8,0); p = 0,377, - witalność: 55 (50; 75), zmiana względem wartości początkowej: 0 (-10; 5,0); p = 0,789, - odczucie bólu: 74 (52; 100), zmiana względem wartości początkowej: 0 (-16; 12); p = 0,466, - ogólne poczucie zdrowia: 67 (47; 72), zmiana względem wartości początkowej: 5,0 (-5,0; 17,3); p = 0,022, - zmiana stanu zdrowia: 3,0 (2,0; 3,0), zmiana względem wartości początkowej: 0 (-1,0; 0); p = 0,041.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA (N=6 829)</p> <p><u>Rezygnacja z badania:</u> 14/61 pacjentów (23,0%*).</p> <p>Z grupy 14 pacjentów, którzy zostali wycofani z udziału w badaniu, 5 raportowało dyskomfort po przyjęciu desloratadyny, 1 pacjent zgłaszał istotne klinicznie uczucie zmęczenia i senności, 1 pacjent zgłaszał wystąpienie uogólnionego świądu bez objawów wysypki, co zostało zakwalifikowane jako reakcja nadwrażliwości na desloratadynę, 1 pacjent raportował ból brzucha, a 2 pacjentów, u których stwierdzono wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych.</p> <p><u>Najczęściej odnotowywane działania niepożądane:</u> senność: 16/61 (26,2%*), suchość w ustach: 6/61 (9,8%*), zmęczenie: 4/61 (6,6%). Raportowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym nasileniem.</p>
Wnioski	<p>Wyniki niniejszego badania przeprowadzonego w ośrodku klinicznym w Hong-Kongu wykazały, że desloratadyna stosowana w dawce 5 mg/dobę przez okres 12 tygodni wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów takich jak: kichanie, wyciek wydzieliny oraz świąd podniebienia występujących w przebiegu przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa względem stanu początkowego. Zmiany nasilenia ww. objawów raportowane przez pacjentów zostały potwierdzone w badaniu endoskopowym. Co istotne, desloratadyna wpłynęła na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 oraz ogólną percepcję stanu zdrowia w porównaniu ze stanem początkowym.</p>		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[90] Ciebada M. et al., 2002			
Nierandomizowane, badanie kliniczne, otwarte, bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 12 ośrodkach alergologicznych w Polsce. Podtyp badania: IVC. Sponsor: Schering Plough Polska.	Populacja pacjentów z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Liczebność populacji ogółem: N=439.	Desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień. <u>Okres leczenia:</u> 28 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 28 dni.	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Ogólna skuteczność desloratadyny została oceniona przez pacjentów jako dobra lub bardzo dobra. U 126 pacjentów (28,7%) stwierdzono całkowite ustąpienie objawów, natomiast u kolejnych 158 pacjentów (36%) raportowano zmniejszenie ich nasilenia. Jedyne u 28 z 439 pacjentów nie raportowano żadnej poprawy w zakresie nasilenia objawów nosowych i/lub ocznych. W odniesieniu do stanu początkowego w czasie miesięcznej terapii desloratadyną stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia niedrożności nosa, wycieku wydzieliny, kichania i świądu nosa, a także nasilenia objawów ocznych (p=0,01). Raportowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów ciężkich i umiarkowanych. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Podczas 28 dni stosowania desloratadyny u 10 pacjentów raportowano wystąpienie bólów głowy, u 10 innych – wystąpienie senności, natomiast u 2 pacjentów stwierdzono wzmożony apetyt. Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach raportowano znużenie, krwawienie z nosa, świąd skóry, opóźnienie miesiączkowania oraz częstomocz.
Wnioski	Wyniki niniejszego badania przeprowadzonego w populacji pacjentów z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa powodowanym uczuleniem na roztocza kurzu domowego wskazują, że desloratadyna stosowana w dawce 5 mg/dobę skutecznie działa w zakresie wszystkich parametrów klinicznych alergicznego nieżyty nosa tj. hamuje wyciek wydzieliny, kichanie, świąd nosa i poprawia jego drożność. Liczba raportowanych objawów niepożądanych była niewielka co potwierdza dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny.		
[91] Augustin M., Ehrle S. 2009			
Obserwacyjne badanie post-marketingowe przeprowadzone przez 965 dermatologów, alergologów oraz lekarzy pierwszego kontaktu na terenie Niemiec. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (poddających się systematycznym, kontrolnym badaniom lekarskim). Średni czas trwania pokrzywki wynosił 24,9 miesięcy, a 53,6% pacjentów leczyło się uprzednio za pomocą innych leków przeciwhistaminowych. Liczebność populacji ogółem: N=9 246	Desloratadyna. <u>Terapie dodatkowe:</u> glikokortykosteroidy doustne, glikokortykosteroidy o działaniu miejscowym, inne leki przeciwhistaminowe oraz inne leki działające niespecyficznie. <u>Okres leczenia:</u> 40,4 miesiąca (zakres: 1 – 238 miesięcy).	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Ocena stopnia dostosowania się pacjentów do wymogów terapii (ang. <i>compliance</i>) dokonana przez lekarza prowadzącego: doskonała: 6 676*/9 246 (72,2%), słaba: 55*/9 246 (0,6%). <u>Świąd skóry</u> (N=9 246) W badaniu wykazano istotną statystycznie redukcję nasilenia świądu po zakończeniu leczenia względem wartości początkowej (p<0,0001). W trakcie pierwszej wizyty, na początku badania 79,1% pacjentów raportowało świąd o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Po zakończeniu terapii desloratadyną 86,1% pacjentów nie stwierdziło objawów świądu lub występował on w łagodnym stopniu nasilenia. Ogólnie 83,4% pacjentów raportowało zmniejszenie nasilenia świądu w czasie leczenia desloratadyną, w porównaniu do 15,3% pacjentów, którzy stwierdzili brak zmian w zakresie nasilenia świądu oraz 1,3% pacjentów, którzy raportowali nasilenie świądu. <u>Bąble pokrzywkowe</u> (N=9 246) W badaniu wykazano istotny statystycznie spadek liczby bąbli w trakcie trwania terapii desloratadyną względem wartości początkowej na poziomie p< 0,0001. Na początku badania 67,5% pacjentów miało co najmniej 7 bąbli pokrzywkowych, a tylko u 5,3% pacjentów nie stwierdzono obecności bąbli. Po zakończeniu leczenia 54,8% pacjentów raportowało brak bąbli pokrzywkowych, 32,1% - występowanie 1-6 bąbli, 8,4% - występowanie 7-12 bąbli, natomiast u 4,7% pacjentów stwierdzono ponad 12 bąbli pokrzywkowych. Ogólnie 79,2% pacjentów uzyskało poprawę w zakresie zmniejszenia liczby bąbli w porównaniu do 19,5% pacjentów raportujących brak zmian liczby bąbli oraz 1,3% pacjentów, którzy zgłaszali zwiększenie liczby bąbli w trakcie terapii. <u>Wielkość największych bąbli</u> (N= 9246) W badaniu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie wielkości największych bąbli w trakcie trwania terapii desloratadyną względem wartości początkowej na poziomie p<0,0001. Łącznie 71,9% pacjentów raportowało redukcję średnicy największych bąbli pokrzywkowych w czasie leczenia desloratadyną, natomiast 26,8% pacjentów stwierdziło brak zmian w tym zakresie, podczas gdy 1,3%

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>pacjentów raportowało zwiększenie średnicy największych łabi występujących na skórze.</p> <p><u>Ogólna ocena nasilenia pokrzywki</u> (N=9 246)</p> <p>W badaniu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów pokrzywki w trakcie trwania terapii desloratadyną względem stanu początkowego na poziomie $p < 0,0001$.</p> <p>Przed rozpoczęciem badania 19,5% pacjentów raportowało ciężką postać pokrzywki, 54,4% - pokrzywkę o umiarkowanym nasileniu objawów, 24,4% - pokrzywkę o łagodnym nasileniu, natomiast 1,5% pacjentów nie wykazywało klinicznych objawów aktywności choroby. Po zakończeniu terapii desloratadyną jedynie 2,3% pacjentów nadal raportowało objawy pokrzywki o ciężkim nasileniu, 11,3% pacjentów doświadczało umiarkowanie nasilonych objawów, 43,2% pacjentów raportowało występowanie łagodnie nasilonych objawów, natomiast odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono klinicznych objawów pokrzywki wzrósł do 43,2%.</p> <p><u>Jakość snu i codzienna aktywność</u> (N=9 246)</p> <p>Przed rozpoczęciem badania, jedynie 19,8% pacjentów raportowało brak zaburzeń snu pomimo występowania objawów pokrzywki, natomiast po zakończeniu leczenia, odsetek pacjentów raportujących brak jakichkolwiek zaburzeń snu ze względu na objawy wzrósł do 70,3%.</p> <p>W wyniku leczenia desloratadyną, 67,3% pacjentów raportowało poprawę w zakresie zmniejszenia wpływu objawów choroby na jakość snu, natomiast tylko 1,3% pacjentów zgłaszało pogorszenie jakości snu w wyniku stosowania desloratadyny. Różnica zmian w odniesieniu do oceny jakości snu względem stanu początkowego była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia, negatywny wpływ objawów choroby na codzienną aktywność był raportowany przez większość pacjentów, a tylko 14,1% chorych nie zgłaszało takich niedogodności. Zastosowanie desloratadyny wpłynęło na zmniejszenie obciążającego wpływu choroby na codzienną aktywność pacjentów. Brak jakichkolwiek zaburzeń w codziennej aktywności w wyniku redukcji nasilenia objawów pokrzywki raportowało 67,2% chorych.</p> <p>Odnotowana w badaniu poprawa w zakresie codziennej aktywności pacjentów w trakcie terapii desloratadyną w porównaniu do wartości początkowych była istotna statystycznie ($p < 0,0001$), przy czym 71,0% pacjentów raportowało poprawę w tym zakresie, natomiast 1,3% pacjentów zgłaszało pogorszenie codziennej aktywności w wyniku stosowania desloratadyny.</p> <p><u>Ogólna odpowiedź na zastosowane leczenie (oceniana przez lekarzy prowadzących)</u>, N=9246</p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita odpowiedź na leczenie: 3 948* (42,7%), - znaczna/istotna odpowiedź na leczenie: 4 216* (45,6%), - umiarkowana odpowiedź na leczenie: 1 082* (11,7%). <p>U żadnego z uczestników badania nie stwierdzono słabej odpowiedzi na leczenie lub zupełnego braku odpowiedzi na leczenie desloratadyną.</p> <p><u>Ogólna ocena skuteczności terapii desloratadyną</u> (N=9 246):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>doskonała</i>: w ocenie pacjentów: 4 336* (46,9%), w ocenie lekarzy prowadzących: 4 281* (46,3%), - <i>dobra</i>: w ocenie pacjentów: 3 255* (35,2%), w ocenie lekarzy prowadzących: 3 449* (37,3%), - <i>słaba</i>: w ocenie pacjentów: 564* (6,1%), w ocenie lekarzy prowadzących: 407* (4,4%). <p><u>Ocena terapii desloratadyną w porównaniu do poprzedniego leczenia przeciwhistaminowego</u> (N=4 457)</p> <p>Desloratadyna została uznana przez większość pacjentów jako lek skuteczniejszy niż wcześniej stosowane leki przeciwhistaminowe (loratadyny, cetyryzyny, feksofenadyny lub innych leków przeciwhistaminowych). Dodatkowo 60% (2 674) pacjentów uznało desloratadynę za preparat szybciej działający względem wcześniej przyjmowanych leków przeciwhistaminowych.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W trakcie badania odnotowano 62 działania niepożądane u 43 (0,5%) pacjentów, w tym: o łagodnym stopniu nasilenia: 19/62 (30,6%*), o umiarkowany stopniu nasilenia: 27/62 (43,5%*).</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>Żaden z pacjentów nie zgłosił ciężkiego działania niepożądanego. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: ból głowy: 12*/9 246 (0,13%), zmęczenie: 10*/9 246 (0,11%) oraz suchość w ustach: 6*/9 246 (0,06%).</p> <p>Działania niepożądane (n=45), które w ocenie badaczy mogły mieć związek z zastosowanym leczeniem stwierdzono u 31 (0,3%) pacjentów. Wystąpienie zmęczenia/sennieści potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowano jedynie u 0,05% pacjentów. W przypadku 22 (0,2%*) pacjentów wstrzymano terapię desloratadyną ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: zmęczenie: 7 (31,8%*), ból głowy: 7 (31,8%*), nudności: 3 (13,6%*), suchość w ustach: 2 (9,0%*), zawroty głowy: 2 (9,0%*).</p> <p>Dośkonala ocena tolerancji desloratadyny: w ocenie pacjentów: 7 119* (77,0%), w ocenie lekarzy prowadzących: 7 582* (82,0%).</p> <p>Słaba ocena tolerancji desloratadyny: w ocenie pacjentów: 65* (0,7%), w ocenie lekarzy prowadzących: 37* (0,4%).</p>
Wnioski	<p>Wyniki niniejszego długoterminowego badania obserwacyjnego uwzględniającego łącznie 9 246 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej wykazały, że stosowanie desloratadyny wpływa na istotnie statystycznie zmniejszenie nasilenia świądu, liczby oraz wielkości bąbli pokrzywkowych w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Ponadto, poprawa w zakresie jakości snu oraz codziennej aktywności raportowana była odpowiednio przez 67% oraz 71% pacjentów. W przypadku pacjentów, którzy stosowali wcześniej cetiryzynę, loratadynę lub feksofenadynę, około 55% z nich potwierdziło, że desloratadyna wykazuje szybszy początek działania przeciwhistaminowego niż uprzednio stosowane preparaty. Co istotne, częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych była bardzo niska i wynosiła 0,5%. W trakcie leczenia nie zgłaszano żadnych ciężkich działań niepożądanych.</p>		
[92] Lachapelle J.M., et al. 2006			
<p>Badanie obserwacyjne przeprowadzone w Belgii pomiędzy kwietniem 2002 roku a grudniem 2003 roku. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.</p>	<p>Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, obecną od co najmniej 6 tygodni i zaognionymi zmianami skórnymi od co najmniej 3 tygodni. Liczebność populacji ogółem: N=121.</p>	<p>Desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień. Okres leczenia: 42 dni. Okres obserwacji: kwiecień 2002 – grudzień 2003.</p>	<p>Oceny wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów dokonano za pomocą skali DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>), która opiera się na kwestionariuszu umożliwiającym określenie sześciu aspektów dotyczących: występowania objawów i odczuć z nimi związanych (maksymalnie 6 punktów), codziennej aktywności (maksymalnie 6 punktów), odpoczynku (maksymalnie 6 punktów), funkcjonowania w pracy/szkole (maksymalnie 6 punktów), relacji interpersonalnych (maksymalnie 6 punktów) oraz stosowanego leczenia (maksymalnie 3 punkty). Maksymalna ilość punktów wynosi 30; im wyższa punktacja, tym bardziej ograniczona jest jakość życia pacjenta.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Średnia wartość DLQI - wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia pacjentów (SD): wartość początkowa: 13,4 (5,2), w 7. dniu terapii: 9,1 (-), w 42. dniu terapii: 6,6 (-).</p> <p>Rozkład proporcjonalny wyników DLQI - wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia pacjentów: dzień 0: 44,5%, dzień 7. terapii: 30,3%, dzień 42. terapii: 21,9%.</p> <p>Proporcjonalna zmiana wyników DLQI względem wartości początkowej: w 7. dniu terapii: -31,6%, w 42. dniu terapii: -50,9%.</p> <p>Powyższe różnice zmian jakości życia względem stanu początkowego cechowała wysoka istotność statystyczna na poziomie $p < 0,0001$.</p> <p>Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy definiowanej jako zmniejszenie wskaźnika DLQI o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej: w 7. dniu terapii: 73*/121 (60%), w 42. dniu terapii: 93*/121 (77,1%).</p> <p>Różnice w zakresie powyższych zmian były istotne statystycznie: $p < 0,0001$.</p> <p>W trakcie trwania badania odnotowano również tendencje spadkowe w odniesieniu do poszczególnych składowych wskaźnika wpływu zaburzeń skórnych na jakość życia pacjentów</p> <p>Całkowite ustąpienie objawów choroby po 42 dniach terapii desloratadyną raportowano u 33,3% pacjentów (40*/121), znaczące, ale niecałkowite ustąpienie objawów pokrzywki po 42 dniach terapii desloratadyną raportowano u 35,1% pacjentów (42*/121), natomiast 9,6% chorych (12*/121) nie doświadczyło żadnych zmian w zakresie objawów pokrzywki, a wręcz potwierdziło ich nasilenie.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>Wykazano również istotny statystycznie związek pomiędzy nasileniem świądu i wielkością bąbli pokrzywkowych, a wynikami oceny jakości życia pacjentów na poziomie $p < 0,005$. Zarówno w przypadku świądu jak i wielkości bąbli pokrzywkowych zmiana oceny nasilenia objawu o jedną kategorię skutkowała istotnymi klinicznie zmianami oceny jakości życia w skali DLQI (tj. redukcją o ≥ 2 punkty).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <u>Rezygnacje z badania ogółem:</u> 20/121 (16,5%*), w tym: - utrata z okresu obserwacji: 6/20 (30,0%*), - brak skuteczności terapii spowodowany wstąpieniem działań niepożądanych: 14/20 (70,0%*).</p> <p><u>Liczba działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badania:</u> 18, w tym: sedacja (4), ból głowy (3), nudności (2), suchość w ustach (1) inne (9). Nie raportowano żadnych ciężkich działań niepożądanych.</p>
Wnioski	<p>Wyniki obserwacyjnego badania klinicznego przeprowadzonego w belgijskich ośrodkach klinicznych wykazały, że desloratadyna stosowana w dawce 5 mg/dobę przez okrs 42 dni w sposób istotny statystycznie wpływa na poprawę jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, co oceniano za pomocą kwestionariusza DLQI. Należy podkreślić, że raportowane zmiany nasilenia świądu oraz wielkości bąbli pokrzywkowych były istotnie statystycznie skorelowane ze zmianą jakości życia pacjentów. W przybliżeniu u jednej trzeciej pacjentów nastąpiło całkowite ustąpienie wszystkich objawów związanych z pokrzywką, podczas gdy 1 pacjent na 10 ocenianych raportował brak zmian w zakresie nasilenia objawów. W badaniu potwierdzono dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny i nie raportowano wystąpienia żadnych ciężkich działań niepożądanych.</p>		
[93] Badanie o numerze identyfikacyjnym NCT00536380			
<p>Randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie interwencyjne bez grupy kontrolnej, fazy IV przeprowadzone pomiędzy wrześniem 2007 a kwietniem 2009 roku. Podtyp badania: IIA. Sponsor: Schering Plough.</p>	<p>Populacja pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Liczebność populacji ogółem: N=314: 1. desloratadyna w dawce 5 mg/dzień: 106/314 (33,8%*), 2. desloratadyna w dawce 10 mg/dzień: 104/314 (33,1%*), 3. desloratadyna w dawce 20 mg/dzień 104/314 (33,1%*).</p>	<p>Desloratadyna w tabletkach podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień lub desloratadyna w tabletkach podawana doustnie w dawce 10 mg/dzień lub desloratadyna w tabletkach podawana doustnie w dawce 20 mg/dzień. <u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> wrzesień 2007 – kwiecień 2009.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Średnia zmiana wartości wskaźnika aktywności pokrzywki (ang. <i>Urticaria Activity Score; UAS</i>) względem wartości początkowej, średnia najmniejszych kwadratów (SE): - grupa desloratadyny 5 mg/dzień (N= 104): -1 (0,12), - grupa desloratadyny 10 mg/dzień (N= 100): -1 (0,12), - grupa desloratadyny 20 mg/dzień (N= 104): -1,1 (0,12).</p> <p>W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną w dawce 5 mg/dzień, a desloratadyną w dawce 20 mg/dzień w odniesieniu do zmiany wskaźnika aktywności pokrzywki (UAS) względem wartości początkowej ($p = 0,721$).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Rezygnacje z badania ogółem: <u>desloratadyna podawana w dawce 5 mg/dzień:</u> 12/106 (11,3%*), w tym: - wycofanie zgody na udział w badaniu związane z zastosowaną terapią: 7/12 (58,3%*), - wycofanie zgody na udział w badaniu niezwiązane z zastosowaną terapią: 2/12 (16,7%*), - brak zgodności z protokołem: 3/12 (25,0%*), <u>desloratadyna podawana w dawce 10 mg/dzień:</u> 9/104 (8,7%*), w tym: - działania niepożądane: 2/9 (22,2%*), - wycofanie zgody na udział w badaniu związane z zastosowaną terapią: 5/9 (55,6%), - brak zgodności z protokołem: 2/9 (22,2%*), <u>desloratadyna podawana w dawce 20 mg/dzień:</u> 10/104 (9,6%), w tym: - działania niepożądane: 2/10 (20,0%*), - utrata z okresu obserwacji: 1/10 (10,0%*), - wycofanie zgody na udział w badaniu niezwiązane z zastosowaną terapią: 1/10 (10,0%*), - wycofanie zgody na udział w badaniu związane z zastosowaną terapią: 2/10 (20,0%*), - wycofanie z badania z powodu niezgodności z protokołem: 3/10 (30,0%*), - wycofanie z badania z powodów administracyjnych: 1/10 (10,0%*).</p> <p><u>Ciężkie działania niepożądane:</u></p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			- desloratadyna w dawce 5 mg/dzień: 0 (0%), - desloratadyna w dawce 10 mg/dzień: 1/104 (0,96%) – zapalenia płuc, - desloratadyna w dawce 20 mg/dzień: 1/104 (0,96%) – pokrzywka. Jakiegokolwiek działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% populacji badanej: desloratadyna w dawce 5 mg/dzień: 5/106 (4,72%), desloratadyna w dawce 10 mg/dzień: 4/104 (3,85%), desloratadyna w dawce 20 mg/dzień: 6/104 (5,77%).
Wnioski	Desloratadyna jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. U pacjentów we wszystkich grupach najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym był ból głowy, a częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była niska. Należy także zaznaczyć obserwowany brak różnic pomiędzy stosowaniem desloratadyny w dawce 5 mg/dobę, a dawce 20 mg/dobę w zakresie wykazywanej skuteczności klinicznej mierzonej zmianą aktywności choroby. Niemniej jednak wiarygodność ww. wyników przedstawionych w oparciu o dane ze strony rejestru badań klinicznych są ograniczone.		
[94] Bachert C., Maurer M. 2010			
Obserwacyjne badanie postmarketingowe, będące składową 4 innych badań przeprowadzonych na terenie Niemiec w okresie pomiędzy lutym 2001, a marcem 2002 roku. Podtyp badania: IVC. Sponsor: Schering Plough	Populacja pacjentów z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Liczebność populacji ogółem: N=77 880: I badanie: 47 953/77 880 (61,6%*), II badanie: 9 246/77 880 (11,9%*), III badanie: 7 948/77 880 (10,2%*), IV badanie: 13 183/77 880 (16,9%*).	Desloratadyna podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień. Średni czas trwania leczenia wynosił 40,4 dni. <u>Terapie dodatkowe:</u> pacjenci mogli przyjmować inne leki. Decyzja dotycząca wyboru terapii dodatkowych pozostawała w gestii lekarzy prowadzących i musiała ona być zgodna z istniejącą praktyką kliniczną. <u>Okres obserwacji:</u> luty 2001 – marzec 2002.	Nasilenie objawów oceniane było w czasie 1. oraz 2., ostatniej wizyty kontrolnej. Stopień nasilenia poszczególnych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej oceniano w 4-stopniowej skali (0-brak objawów, 1-łagodne nasilenie, 2- umiarkowane nasilenie, 3-ciężkie nasilenie objawów). Punkty dla określonych objawów narządowych były sumowane. Dodatkowo pacjenci z pokrzywką oceniali nasilenie zmian skórnych zgodnie z punktacją przypisaną określonej liczbie bąbli (0: brak bąbli pokrzywkowych, 1: 1-6 bąbli, 2: 7-12 bąbli, 3: >12 bąbli) oraz średnicy największych zmian (0: brak bąbli, 1: ≤1,25 cm, 2: 1,25-2,5 cm, 3: >2,5 cm). SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA W badaniu wykazano, że desloratadyna w sposób istotnie statystyczny zmniejsza nasilenie nosowych oraz ocznych objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jak również nasilenie świądu i liczbę oraz wielkość bąbli w przebiegu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej na poziomie istotności p<0,0001 względem wartości początkowych. <u>Objawy nosowe</u> Brak objawów nosowych takich jak: niedrożność nosa, wyciek wodnistej wydzieliny, kichanie/świąd nosa wykazano u 54,0%, 61,8% i 62,8% pacjentów uczestniczących odpowiednio w badaniach I, III i IV. W tych samych badaniach wyżej wymienione objawy o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia odnotowano odpowiednio u 6,5%, 4,9% i 4,7% pacjentów. <u>Objawy skórne</u> W trakcie terapii desloratadyną całkowite ustąpienie objawów skórnych odnotowano u 80,3% pacjentów uczestniczących w badaniu I, II i IV. W tej samej populacji pacjentów objawy skórne o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia stwierdzono u 3,7% uczestników badań. <u>Objawy oczne</u> Brak nadmiernego łzawienia oczu po zastosowaniu desloratadyny wykazano u 76,2% pacjentów biorących udział w badaniu I i IV. Pieczenie i/świąd oraz zaczerwienienie oczu ustąpiło u odpowiednio 71,5% i 81,9% pacjentów włączonych do badania I i IV. Łzawienie oczu, pieczenie/świąd oraz zaczerwienienie o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia odnotowano odpowiednio u 3,2%, 3,6% i 2,5% pacjentów biorących udział w badaniu I i IV. <u>Jakość snu i codzienna aktywność</u> Brak zaburzeń snu po zastosowaniu desloratadyny raportowało łącznie 78,5% pacjentów we wszystkich 4 badaniach. Również odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono zaburzeń związanych z codzienną aktywnością po zastosowaniu leczenia desloratadyną wzrósł względem wartości początkowej do 75,7%. Raportowane zmiany w zakresie wpływu leczenia na redukcję zaburzeń snu oraz redukcję zaburzeń

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>codziennej aktywności powodowanych objawami alergicznymi były istotne statystycznie na poziomie $p < 0,0001$.</p> <p><u>Skuteczność działania desloratadyny względem poprzednio stosowanej monoterapii za pomocą leków przeciwhistaminowych.</u></p> <p>Wśród pacjentów przyjmujących wcześniej inne leki przeciwhistaminowe 90,3% określiło skuteczność desloratadyny jako doskonałą lub dobrą (dokonała: 54,7%, dobra 35,6%). Jedynie 3,2% pacjentów oceniło skuteczność desloratadyny jako słabą.</p> <p>W ocenie badaczy desloratadyna była lekiem o doskonałej (52,7%) lub dobrej (38,9%) skuteczności. Słaba ocena skuteczności działania desloratadyny dotyczyła 2,2% badaczy.</p> <p>W ocenie 67% pacjentów oraz 63,2% badaczy desloratadyna cechuje się szybszym początkiem działaniem w porównaniu do wcześniej stosowanych leków przeciwhistaminowych takich jak: cetyryzyna, loratadyna, feksofenadyna czy mizolastyna.</p> <p>W ocenie 3,9% pacjentów i 3,4% badaczy desloratadyna wykazywała wolniejszy początek działania w porównaniu do wcześniej stosowanych leków przeciwhistaminowych.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA (N= 77 880)</p> <p><u>Rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych:</u> 166 pacjentów (0,21%): Przyczynami rezygnacji z dalszego leczenia były: ból głowy, n (%) : 30* (0,05%), zmęczenie: 31* (0,04%), nudności: 23* (0,03%), suchość w ustach: 8* (0,01%).</p> <p><u>Liczba odnotowanych działań niepożądanych:</u> 386.</p> <p><u>Częstość występowania działań niepożądanych:</u> 287 pacjentów (0,37%).</p> <p><u>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem:</u> 246 (0,32%).</p> <p>Najczęściej odnotowywane działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem desloratadyną: zmęczenie: 55* (0,07%), ból głowy: 55* (0,07%), suchość w ustach: 31* (0,04%), nudności: 23* (0,03%).</p> <p>Najczęściej odnotowywane działania niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem: nudności: 5* (0,007%), ból głowy: 4* (0,005%), suchość w ustach: 3* (0,004%), zapalenie gardła: 3* (0,004%), 2 pacjentów (0,003%).</p> <p>W przypadku 19 pacjentów stwierdzono pojedyncze przypadki wystąpienia bólu brzucha, amnezji, anginy, astenii, dezorientacji, kaszlu, zawrotów głowy, epitaksji, półpaśca, bezsenności, złego samopoczucia, migreny, bólu mięśni, obrzęku obwodowego, zapalenia błony śluzowej nosa, zapalenia zatok, zaburzeń smaku oraz infekcji dróg moczowych.</p> <p>W ocenie pacjentów desloratadyna jest lekiem doskonale (76,9%) lub dobrze (21,6%) tolerowanym. Jedynie 0,5% pacjentów oceniło desloratadynę jako preparat słabo tolerowany.</p> <p>Odpowiednio 80,4% oraz 18,7% badaczy określiło desloratadynę jako lek: doskonale lub dobrze tolerowany. Na niewystarczającą tolerancję desloratadyny wskazało jedynie 0,4% badaczy.</p>
Wnioski	<p>W niniejszym opracowaniu przedstawiono łączne wyniki czterech badań przeprowadzonych w Niemczech w okresie od lutego 2001 roku do marca 2002 roku w ramach programu badań obserwacyjnych uwzględniających łącznie 77 880 pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w wieku ≥ 12 lat, którzy stosowali desloratadynę w dawce 5 mg/ dobę przez około 40 dni. Raportowane wyniki potwierdziły skuteczność kliniczną desloratadyny w łagodzeniu nosowych, ocznych i skórnych objawów alergicznych. Ponadto, około 60-88% pacjentów określiło skuteczność desloratadyny jako istotnie statystycznie lepszą w porównaniu do uprzednio stosowanej monoterapii cetyryzyna, feksofenadyna, loratadyna lub mizolastyna. Dodatkowo na podstawie przedstawionych obserwacji można wnioskować o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa desloratadyny.</p>		
[95] Badanie o numerze identyfikacyjnym NCT00724698			
Obserwacyjne badanie postmarketingowe przeprowadzone na terenie Filipin pomiędzy	Populacja pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Liczebność populacji ogółem:	Desloratadyna w tabletkach podawana doustnie w dawce 5 mg/dzień. Okres leczenia:	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie oceniano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Rezygnacje z badania ogółem: 90/3 011 (3,0%*), w tym:</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
październikiem 2005 roku a grudniem 2007 roku. Podtyp badania: IVC. Sponsor: Schering Plough.	N=3 011	14 dni Okres obserwacji: październik 2005 – grudzień 2007.	<ul style="list-style-type: none"> - działania niepożądane: 9/90 (10,0%*), - brak skuteczności leczenia: 4/90 (4,4%*), - nieodpowiednie stosowanie się do zaleceń terapii (ang. <i>compliance</i>): 16/90 (17,8%*), - utrata z okresu obserwacji: 36/90 (40,0%*), - powody nieznanne (brak informacji): 25/90 (27,8%*). Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> - łagodny stopień nasilenia: 41/3 011 (1,4%*), - umiarkowany stopień nasilenia: 15/3 011 (0,5%*), - ciężki stopień nasilenia: 1/3 011 (<0,5%*). W badaniu nie stwierdzono innych działań niepożądanych, w tym ciężkich działań niepożądanych.
Wnioski	Desloratadyna jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Co istotne w badaniu nie raportowano wystąpienia żadnych ciężkich działań niepożądanych.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono łącznie 32 opracowania (badania) wtórne, z których:

- 11 dotyczyło zastosowania desloratadyny i innych leków przeciwhistaminowych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [115]-[125],
- 8 badań dotyczyło zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w leczeniu pokrzywki [126]-[133],
- 13 publikacji odnosiło się do ogólnych efektów działania desloratadyny i innych leków przeciwhistaminowych w chorobach alergicznych i ich skuteczności u pacjentów z atopią [134]-[146].

Tabela 180. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym) lub przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne z meta-analizą				
Canonica et al. 2007 [115]	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej desloratadyna stosowanej w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Desloratadyna w monoterapii, w bezpośrednim porównaniu z placebo, feksofenadyną lub lewocetyryzyną.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano medyczne bazy danych, takie jak: MEDLINE, EMBASE, LILACS oraz CINAHL w celu wyszukania badań opublikowanych w okresie od 1966 do 31 maja 2006 roku, przeprowadzonych z grupą kontrolną oraz randomizacją. W strategii wyszukiwania zastosowano odpowiednie słowa kluczowe, a wyszukiwanie ograniczono do badań RCT, nie zastosowano natomiast ograniczeń w zakresie języka publikacji. Przeszukano również dodatkowe artykuły zidentyfikowane w listach referencyjnych dostępnych badań klinicznych oraz opracowane wcześniej przeglądy systematyczne, opisowe oraz meta-analizy, a także potencjalnie istotne abstrakty konferencyjne. Do meta-analizy włączono randomizowane, kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone w grupach równoległych w populacji pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z obecnością lub bez objawów astmatycznych lub zapalenia spojówek w wywiadzie (badania dotyczące pacjentów ze współistniejącą astmą włączono do analizy pod warunkiem, że oddzielnie przedstawione zostały wyniki w zakresie leczenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa), ze zidentyfikowanym czynnikiem alergizującym (punktowy test skórny lub test immunochemiczny). Desloratadyna musiała być podawana drogą doustną, bez ograniczenia na zastosowaną dawkę lub okres leczenia.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p>	<p>W 13 badaniach włączonych do meta-analizy zidentyfikowano łącznie 20 porównań bezpośrednich z: placebo (n=13), lewocetyryzyną (n=5) lub feksofenadyną (n=2), które podawano w grupach kontrolnych.</p> <p>Analiza zmian nasilenia całkowitych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oparta była na wynikach uzyskanych z 11 porównań (n=3 108), analizę zmian nasilenia objawów nosowych oparto o wyniki 7 porównań (n=2 883), zmiany szczytowego przepływu wdechowego – 5 porównań (n=292), zmiany przepływu nosowego – 5 porównań (n=438), zmiany stężenia eozynofiliów w błonie śluzowej nosa – 4 porównania (n=133) oraz zmiany stężenia IL-4 – 3 porównania (n=88).</p> <p>Wykazano istotną heterogeniczność w zakresie wyników poszczególnych badań klinicznych wynikającą z różnej metodologii ww. badań.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wykazały, że w porównaniu z placebo desloratadyna wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia ogólnych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (SMD= -1,63; 95% CI: -2,75; -0,51; p=0,004), a także istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów nosowych (SMD= -0,66; 95% CI: -0,91; -0,42; p<0,001).</p> <p>Analiza zmian nasilenia niedrożności nosa wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy desloratadyną, a placebo na korzyść stosowania desloratadyny (SMD=0,32; 95% CI: 0,10; 0,55; p=0,005).</p> <p>Istotną korzyść ze stosowania desloratadyna względem placebo, choć na granicy istotności statystycznej wykazano również w przypadku oceny zmian stężenia eozynofiliów w błonie śluzowej nosa</p>	<p>W opracowaniu wtórnym uwzględniono także badania kliniczne, które zostały włączone do bieżącej analizy klinicznej.</p>

		<p>W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano pierwotnie 229 artykułów, z których 57 było potencjalnie przydatnych do uwzględnienia w analizie skuteczności desloratadyna w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Łącznie 32 badania przeprowadzone były z randomizacją, a 13 badań spełniło kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. W badaniach uwzględniono łącznie 3 108 pacjentów, którzy zakończyli przewidziany okres leczenia. Mediana wieku analizowanych pacjentów wynosiła 32 lata (zakres: 12-65 lat). Do każdego badania włączono około 45 pacjentów (mediana) [zakres: 16-1 179]. Mediana okresu leczenia wynosiła 2 tygodnie. W trzech badaniach pacjenci otrzymali pojedyncze dawki leku, w 2 badaniach okres leczenia wynosił 1 tydzień, w 4 - 2 tygodnie, a w 4 badaniach okres leczenia wynosił do 4 tygodni.</p>	<p>(SMD= -1,28; 95% CI: -2,57; -0,01; p=0,05). Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy desloratadyną, a placebo w zakresie zmian stężenia interleukiny 4. Analogicznie, pomiędzy desloratadyną, a lewocetyryzyną nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do zmian stężenia eozynofili, a także IL-4 w błonie śluzowej nosa.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy potwierdzają skuteczność kliniczną desloratadyny w zakresie redukcji nasilenia objawów ogólnym, objawów nosowych, w tym także poprawę drożności nosa/przepływu nosowego w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p>	
<p>Matricardi et al., 2011 [124]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej immunoterapii podskórnej (SCIT) oraz farmakoterapii, w tym stosowania desloratadyny w czasie pierwszego roku leczenia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Podskórna immunoterapia (SCIT) oraz leczenie farmakologiczne (w tym także stosowanie desloratadyny).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>W niniejszym przeglądzie uwzględniono wyniki z 5 meta-analiz zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania bazy danych PubMed (przez Medline) pomiędzy sierpniem, a październikiem 2009 roku, do których włączono kontrolowane (grupa placebo) badania kliniczne bezpośrednio porównujące efekty immunoterapii podskórnej z leczeniem farmakologicznym u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Leczenie farmakologiczne w grupach kontrolnych mogło obejmować stosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych, donosowych kortykosteroidów oraz doustnych leków antyleukotrienowych. Analizowano zmiany nasilenia objawów łącznych (TSS) oraz objawów nosowych (TNSS) w czasie pierwszego od rozpoczęcia leczenia sezonu pylenia.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p>W niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z badania wtórnego Canonica et al., 2007 [115], które zostało włączone do bieżącej analizy klinicznej.</p>	<p>W meta-analizach uwzględnionych w niniejszym opracowaniu wtórnym oceniano skuteczność kliniczną różnego rodzaju terapii okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa za pomocą redukcji wskaźnika TSS oraz TNSS, które odzwierciedlają stopień nasilenia, odpowiednio: ogólnych (łącznych) objawów oraz objawów nosowych w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, względem placebo.</p> <p>Wyniki meta-analizy wykazały, że średnia ważona redukcja nasilenia objawów nosowych (TNSS) w wyniku zastosowania immunoterapii była większa niż w przypadku stosowania mometazonu (p<0,00001) oraz montelukastu (p<0,00001). Wykazano, że średnia ważona redukcja nasilenia objawów ogólnych (TSS) była większa w przypadku immunoterapii niż w wyniku leczenia desloratadyną (p<0,00001). Ogólny efekt kliniczny immunoterapii w odniesieniu do zmiany nasilenia objawów nosowych był porównywalny z wynikami obserwowanymi w przypadku stosowania mometazonu oraz wyższy w porównaniu do terapii montelukastem. Z kolei, ogólny efekt kliniczny stosowanej immunoterapii w zakresie zmian nasilenia objawów ogólnych był porównywalny do leczenia desloratadyną.</p> <p>Podsumowując, wyniki niniejszego porównania wskazują, że immunoterapia podskórna jest skuteczną metodą leczenia objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, w stopniu co najmniej porównywalnym do leczenia farmakologicznego nie tylko w długoterminowym leczeniu, ale także w czasie relatywnie krótkim okresie obserwacji.</p>	<p>W opracowaniu opisano 1 badanie wtórne, które zostało włączone do bieżącej analizy klinicznej.</p>
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy				
<p>Bachert, 2009 [116]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej desloratadyny, feksofenadyny lub lewocetyryzyny stosowanych w łagodzeniu objawu niedrożności nosa w przebiegu alergicznego</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>Przeszukano medyczne bazy danych, takie jak: MEDLINE oraz EMBASE w celu odnalezienia badań klinicznych dotyczących oceny stopnia niedrożności nosa w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej, opublikowanych w okresie od 1 stycznia 1991 roku do 31 stycznia 2009 roku. W trakcie wyszukiwania wykorzystano kombinacje słów kluczowych: <i>antihistamines, second-generation antihistamines, allergic rhinitis, intermittent allergic rhinitis, perennial</i></p>	<p>W 11 badaniach klinicznych z grupą kontrolną (placebo) oceniano zmiany nasilenia niedrożności nosa w czasie leczenia desloratadyną, feksofenadyną lub lewocetyryzyną. Analiza porównawcza w oparciu o 3 badania kliniczne wykazała, że w porównaniu z placebo stosowanie desloratadyna wiąże się z istotną statystycznie poprawą przepływu nosowego (p<0,05). Analogiczne wyniki raportowano w badaniach klinicznych dotyczących zastosowania feksofenadyny lub lewocetyryzyny względem placebo.</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które zostały włączone do bieżącej analizy klinicznej.</p>

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

	<p>zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p>Analizowana populacja: Pacjenci z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p>Analizowana interwencja: Desloratadyna, feksofenadyna oraz lewocetyryzyna stosowane w monoterapii.</p>	<p><i>allergic rhinitis, persistent allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis, nasal challenge, nasal blockage, nasal congestion.</i></p> <p>Do przeglądu systematycznego nie włączono badań bez grupy kontrolnej z placebo, w których nie oceniano zmian nasilenia objawów nosowych, w tym niedrożności nosa, a także badań dotyczących zastosowania innych leków niż desloratadyna, lewocetyryzyna oraz feksofenadyna u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa z objawami niedrożności nosa.</p> <p>Badania włączone: W trakcie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 92 artykuły, z których 25 dotyczyło badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.</p>	<p>W 25 badaniach przeprowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywny preparat (lek przeciwhistaminowy), w których oceniano subiektywne zmiany nasilenia objawów nosowych wykazano, że wszystkie 3 leki przeciwhistaminowe najnowszej generacji charakteryzują się wysoką skutecznością kliniczną w zakresie redukcji nasilenia niedrożności nosa/uczucia zatkania nosa w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p>W oparciu o wyniki 10 badań klinicznych, w których nasilenie niedrożności nosa oceniano na podstawie obiektywnych, jak i subiektywnych pomiarów wykazano, że desloratadyna w istotnie statystycznie sposób poprawia przepływ nosowy już w czasie pierwszych 2 godzin od ekspozycji na alergeny w porównaniu z placebo ($p \leq 0,05$). Zastosowanie feksofenadyny, jak i lewocetyryzyny również wpływa na zmniejszenie nasilenia niedrożności nosa w porównaniu z placebo, co udokumentowano odpowiednio w 4 ($p \leq 0,05$) oraz 3 ($p \leq 0,005$) badaniach klinicznych.</p> <p>Podsumowując, w oparciu o wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania desloratadyny, feksofenadyny lub lewocetyryzyny można wnioskować o ich wysokiej skuteczności klinicznej mierzonej redukcją nasilenia objawów nosowych, w tym nasilenia niedrożności nosa w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Desloratadyna, feksofenadyna oraz lewocetyryzyna będące inhibitorami receptora H1 najnowszej generacji o szybkim początku działania stanowią odpowiednią opcję terapeutyczną w łagodzeniu objawów związanych z niedrożnością nosa u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.</p>	
<p>Passalacqua et al., 2005 [117]</p>	<p>Cel opracowania: Ocena farmakologicznych efektów działania desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do lewocetyryzyny w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.</p> <p>Analizowana populacja: Populacja pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.</p> <p>Analizowana interwencja: Desloratadyna lub lewocetyryzyna stosowane w monoterapii.</p>	<p>Kryteria włączenia badań: Przeszukano bazę danych MEDLINE w celu odnalezienia badań opublikowanych w okresie od 1999 roku do 2004 roku i bezpośrednio porównujących właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne desloratadyna z lewocetyryzyną. W trakcie wyszukiwania badań klinicznych wykorzystano słowa kluczowe: <i>desloratadine, levocetirizine.</i></p> <p>Badania włączone: W niniejszym przeglądzie uwzględniono wyniki badań klinicznych włączonych do bieżącego opracowania i dotyczących porównania efektów stosowania desloratadyny z lewocetyryzyną u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub przewlekłą pokrzywką w wywiadzie (Lee et al., Day et al. Ciprandi et al., Passalacqua et al.), jak i badania przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników, u których oceniano reaktywność błony śluzowej nosa/skóry na kontrolowane podanie alergenu w ramach próby prowokacyjnej.</p>	<p>W ramach przeglądu przeprowadzonego przez autorów opracowania wtórnego zidentyfikowano 8 badań klinicznych, w których oceniano wpływ desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z lewocetyryzyną na zmiany nasilenia objawów nosowych w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jak i na nasilenie indukowanych zmian skórnych u zdrowych ochotników. Wykazano, że w wielu badaniach lewocetyryzyna wykazywała szybszy efekt przeciwhistaminowy niż desloratadyna, co związane jest ze zidentyfikowanymi różnicami pomiędzy tymi lekami w zakresie właściwości farmakokinetycznych; lewocetyryzyna szybciej osiąga stałe stężenie w surowicy krwi i jest wolniej metabolizowana niż desloratadyna.</p> <p>Desloratadyna, jak i lewocetyryzyna są dobrze tolerowane przez pacjentów i nie zaburzają funkcji poznawczych, koncentracji ani zdolności do zapamiętywania.</p> <p>Wyniki niektórych badań sugerują także, że desloratadyna oraz lewocetyryzyna mogą wykazywać korzystne działanie w zakresie zmniejszenia reaktywności oskrzeli oraz nasilenia niektórych objawów astmatycznych występujących w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Obserwacje te wymagają jednak dokładnego potwierdzenia w kolejnych badaniach klinicznych.</p>	<p>Do przeglądu włączono badania kliniczne uwzględnione już w bieżącej analizie klinicznej oraz badania przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, które nie zostały włączone do aktualnej analizy.</p>
<p>Bachert et al., 2007 [118]</p>	<p>Cel opracowania: Oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu</p>	<p>Badania włączone: Przeszukano bazę MEDLINE w maju 2007 roku z celu identyfikacji badań klinicznych i wytycznych dotyczących leczenia okresowego</p>	<p>W opracowaniu przedstawiono m.in. najważniejsze wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych przez grupę GA²LEN. W jednym z badań w populacji pacjentów z okresowym,</p>	<p>Do przeglądu włączono badania kliniczne</p>

	<p>bezpieczeństwa desloratadyna stosowanej w łagodzeniu objawów okresowego lub przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa rozpoznawanych zgodnie z obowiązującą klasyfikacją ARIA.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem okresowego lub przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Desloratadyna w monoterapii.</p>	<p>(sezonowego) oraz przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W strategii wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe: <i>intermittent AR, persistent AR, seasonal AR, perennial AR, desloratadine</i>.</p> <p>Do opracowania włączono tylko badania kliniczne opublikowane w 2004 roku.</p>	<p>alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wykazano, że desloratadyna wpłynęła na istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów ocenianych łącznie (TSS; $p < 0,01$) oraz redukcję nasilenia niedrożności nosa ($p < 0,05$) w porównaniu z placebo w okresie leczenia wynoszącym 2 tygodnie. W drugim badaniu przeprowadzonym w grupie pacjentów z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa raportowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów nosowych ocenianych łącznie już w 2. dniu leczenia (TSS; $p < 0,02$), jak i redukcję nasilenia objawów nosowych i nienosowych ($p = 0,040$) w porównaniu z placebo w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie. W randomizowanym badaniu z podwójnym zamaskowaniem wykazano, że w porównaniu do placebo desloratadyna wpływa na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów z przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie ($p = 0,009$).</p> <p>Podsumowując, na podstawie wyników badań do przeglądu wykazano, że desloratadyna wykazuje wysoką skuteczność kliniczną oraz jest dobrze tolerowana przez pacjentów z objawowym, okresowym, jak i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, zarówno zdiagnozowanym zgodnie z klasyfikacją ARIA.</p>	<p>opracowane przez grupę GA²LEN uwzględnione także w bieżącej analizie klinicznej.</p>
<p>Krouse et al., 2005 [125]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Określenie optymalnej długości trwania badań klinicznych dotyczących oceny efektywności leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem okresowego lub przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Farmakoterapia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę MEDLINE w okresie od 1995 roku do 2005 roku w celu odnalezienia badań klinicznych dotyczących farmakologicznego leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W strategii wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe: <i>allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, SAR, PAR</i>. Wyszukiwanie ograniczono do badań opublikowanych w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Odnaleziono łącznie 82 oraz 56 badań klinicznych dotyczących leczenia odpowiednio okresowego (sezonowego) oraz przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Zidentyfikowane artykuły zostały ocenione zgodnie z gradacją w zakresie wiarygodności dowodów naukowych.</p>	<p>Odpowiednie wytyczne w zakresie optymalnego czasu trwania badań klinicznych dotyczących metod objawowego leczenia okresowego (sezonowego) oraz przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa zostały opracowane przez <i>Food and Drug Administration (FDA)</i> oraz <i>European Medicines Agency (EMA)</i>. Wytyczne FDA wskazują na co najmniej 2 oraz 4 tygodnie aktywnego leczenia, odpowiednio w przypadku okresowego (sezonowego) oraz przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Europejska agencja EMA sugeruje natomiast aby badania dotyczące okresowego (sezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa trwały od 2 do 4 tygodni, a w przypadku przewlekłego (całorocznego), alergicznego nieżytu nosa – od 6 do 12 tygodni. Wyniki zestawienia przeprowadzonego w niniejszym opracowaniu wtórnym wskazują, że zalecenia FDA w zakresie optymalnej długości trwania badań klinicznych są wystarczające, aby wiarygodnie oszacować skuteczność kliniczną farmakoterapii stosowanych w okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa, a zastosowanie dłuższych okresów leczenia/obserwacji w małym stopniu wpływa na uzyskanie dodatkowych, istotnych wyników dotyczących efektywności terapii.</p>	<p>W opracowaniu opisano badania kliniczne, które zostały włączone do bieżącej analizy klinicznej.</p>
Opracowania przeglądowe				
<p>Schenkel, 2005 [119]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej desloratadyny stosowanej w łagodzeniu porannych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u></p>	<p><u>Włączone badania:</u> Badania kliniczne opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także abstrakty konferencyjne, w których oceniano skuteczność desloratadyny stosowanej w leczeniu okresowego oraz przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w zakresie zmian nasilenia objawów chwilowych mierzonych w godzinach porannych, a także zmian jakości życia pacjentów. W opracowaniu przedstawiono także informacje w zakresie mechanizmu reakcji alergicznych,</p>	<p>W badaniach uwzględnionych w niniejszym opracowaniu wykazano, że desloratadyna podawana raz na dobę wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym także niedrożności nosa występujących w godzinach porannych. Działanie przeciwhistaminowe desloratadyny utrzymuje się przez okres 24 godzin, a porównanie skuteczności leku podawanego w godzinach porannych lub w porze wieczornej wskazało na zbliżony efekt odnośnie redukcji nasilenia objawów porannych, co dowodzi, że efekty kliniczne</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono badania kliniczne włączone także do bieżącej analizy klinicznej.</p>

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

	<p>Pacjenci z rozpoznaniem okresowego lub przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Desloratadyna.</p>	<p>działania leków przeciwhistaminowych oraz podsumowanie zaleceń terapeutycznych.</p>	<p>wykazywane przez desloratadynę są niezależne od pory przyjęcia dawki leku. Długi czas działania desloratadyny i przyjmowanie leku raz na dobę wiąże się z możliwością optymalnej kontroli objawów nosowych, często nasilonych w godzinach porannych, a także z poprawą jakości życia pacjentów.</p>	
<p>Wilken et al., 2006 [120]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, okresowym lub przewlekłym.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Desloratadyna.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> Badania kliniczne, w których oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w leczeniu okresowego oraz przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych oraz dzieci, a także pacjentów ze współistniejącą astmą. W opracowaniu przedstawiono także wyniki przedklinicznych badań farmakokinetycznych, metabolicznych oraz farmakodynamicznych dotyczących desloratadyny.</p>	<p>W opracowaniu podsumowano skuteczność kliniczną desloratadyny stosowanej w leczeniu okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa na podstawie badań klinicznych:</p> <p>Meltzer et al. [20]: 28% (okres wiosenny) oraz 30% (okres jesienny) redukcja nasilenia objawów mierzonych przez ostatnie 12 godzin (ang. <i>reflective total symptom score; rTSS</i>) w czasie 2 tygodni leczenia względem wartości wyjściowych.</p> <p>Salmun et al. [24]: istotna statystycznie redukcja nasilenia objawów chwilowych mierzonych w godzinach porannych względem placebo w czasie 2 tygodni leczenia.</p> <p>Berger et al. [30]: 35,4% redukcja nasilenia objawów mierzonych przez ostatnie 12 godzin (rTSS) w czasie 4 tygodni leczenia względem wartości wyjściowych.</p> <p>Passalacqua et al. [1]: 30,1% redukcja nasilenia objawów (rTSS) w po upływie 24 godzin od podania.</p> <p>Haye et al. [62]: 30-35% redukcja nasilenia łącznych objawów mierzonych w godzinach porannych w czasie 2 tygodni leczenia względem wartości wyjściowych.</p> <p>Podsumowano również efekty kliniczne desloratadyny stosowanej w leczeniu przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa na podstawie badań klinicznych:</p> <p>Simons et al. [37]: 35,0% redukcja nasilenia objawów chwilowych mierzonych w godzinach porannych oraz wieczornych w czasie 4 tygodni leczenia względem wartości wyjściowych.</p> <p>Kim et al. [36]: redukcja nasilenia objawów mierzonych w godzinach porannych oraz wieczornych o 3,9 vs 3,2 względem placebo w czasie 4 tygodni leczenia.</p> <p>Holmberg et al. [38]: 27,1% redukcja nasilenia niedrożności nosa mierzonego w godzinach porannych oraz wieczornych, redukcja nasilenia ogólnych objawów nosowych oraz nienosowych w czasie 4 tygodni leczenia względem wartości wyjściowych.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wykazały, że desloratadyna charakteryzuje się dobrą skutecznością w zakresie łagodzenia nasilenia nosowych i nienosowych objawów okresowego, jak i przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a także poprawia drożność nosa. Lek wykazuje długi, 24-godzinny okres aktywności przeciwhistaminowej, umożliwiając stosowanie leku raz na dobę.</p> <p>Badania kliniczne, obserwacyjne i krótkotrwałe próby prowokacyjne wykazały, że desloratadyna odznacza się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w badaniach klinicznych było porównywalne z placebo. Nie wykazano istotnego klinicznie wpływu</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono badania kliniczne włączone do bieżącej analizy klinicznej oraz przedkliniczne i kliniczne badania przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, które nie zostały zakwalifikowane do bieżącej analizy klinicznej.</p>

			desloratadyna na aktywność psychofizyczną, funkcjonowanie serca oraz interakcje z innymi lekami.	
Horak et al., 2002 [121]	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej desloratadyny w zakresie redukcji nasilenia niedrożności nosa w przebiegu okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z nasilonym objawem niedrożności nosa.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Desloratadyna.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> W opracowaniu opisano nieopublikowane wcześniej wyniki 1 otwartego badania oraz wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną – placebo oraz podwójnym zamaskowaniem, w których oceniano wpływ desloratadyny na redukcję niedrożności nosa u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w wywiadzie. Wpływ desloratadyny na poprawę drożności nosa mierzono w warunkach kontrolowanej ekspozycji na alergen w wykorzystaniu komory bezalergenowej (ang. <i>Vienna Challenge Chamber</i>).</p>	<p>Zastosowanie komory <i>Vienna Challenge Chamber</i> będącej zamkniętym systemem, który umożliwia na przeprowadzenie rygorystycznie kontrolowanej ekspozycji na działanie alergenu pozwoliło na wykazanie, że desloratadyna podana w pojedynczej dawce 5 mg szybko i istotnie redukuje niedrożność nosa indukowaną w czasie ekspozycji. Ponadto, w trzech randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że desloratadyna w porównaniu z placebo w istotnie statystycznie sposób zmniejsza nasilenie niedrożności nosa, jak i innych ostrych objawów okresowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w okresie 5 godzin ekspozycji na alergen względem stanu początkowego. Korzystny efekt przeciwhistaminowy desloratadyny widoczny w czasie wczesnej fazy rozwoju objawów alergicznych pozostawał zgodny z wynikami innych badań klinicznych, w których zastosowano m.in. cetyryzynę lub feksofenadynę w warunkach kontrolowanej ekspozycji na alergen. Co istotne, desloratadyna w istotny statystycznie sposób zapobiega obniżeniu przepływu nosowego po zadziałaniu alergenu, co oceniano za pomocą rynomaniometrii w tylnej jamie nosowej, a także istotnie zmniejsza ilość wydzieliny błony śluzowej nosa w porównaniu do placebo. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej desloratadyny w warunkach kontrolowanej ekspozycji na alergen pozostają zgodne z obserwacjami z badań klinicznych przeprowadzonych w warunkach naturalnej ekspozycji na alergeny w środowisku zewnętrznym.</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono badania kliniczne włączone także do bieżącej analizy klinicznej.</p>
Bousquet et al., 2004 [122]	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania desloratadyny w aspekcie wytycznych i kryteriów działania leków przeciwhistaminowych opracowanych przez ARIA/EAACI.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Desloratadyna.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> W niniejszym opracowaniu przedstawiono informacje dotyczące mechanizmu działania, farmakokinetyki oraz efektów klinicznych wykazywanych przez desloratadynę oraz jej profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania przedkliniczne, badania kliniczne oraz przeglądy systematyczne zidentyfikowane w medycznych bazach danych takich jak: Medline, EMBASE, Current Contents oraz SciSearch. Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych w porównaniu z placebo. Dodatkowe informacje uzyskano na podstawie danych opublikowanych <i>European Medicine Evaluation Agency (EMA)</i>, <i>European Public Assessment Report (EPAR)</i> oraz <i>Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)</i>.</p>	<p>Podsumowanie informacji dotyczących desloratadyny na podstawie danych zebranych przez autorów niniejszego opracowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - desloratadyna jest skuteczna w objawowym leczeniu okresowego (sezonowego) oraz przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, - zmniejsza nasilenie wszystkich objawów nosowych, w tym także niedrożności nosa, a także redukuje nasilenie objawów ocznych, - zmniejsza nasilenie objawów nosowych oraz objawów związanych z górnymi drogami oddechowymi u pacjentów ze współistniejącą astmą, - charakteryzuje się szybkim początkiem działania i długim okresem aktywności przeciwhistaminowej wynoszącym do 24 godzin, - nie wykazuje istotnych klinicznie interakcji farmakologicznych z lekami, - charakteryzuje się szybkim początkiem działania i długim okresem aktywności przeciwhistaminowej wynoszącym do 24 godzin, - nie wykazuje istotnych interakcji z cytochromem P450 (CYP3A), - nie wykazuje działania sedatywnego, nie obniża aktywności psychomotorycznej i funkcji poznawczych, - może wiązać się ze wzrostem wagi w czasie leczenia, - nie wpływa na funkcjonowanie serca, - wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa w badaniach klinicznych z udziałem dorosłych, dzieci, jak i osób w starszym wieku, który został potwierdzony w dużych badaniach post-marketingowych. 	<p>W opracowaniu uwzględniono wyniki i wnioski z badań klinicznych, które zostały włączone do bieżącej analizy klinicznej.</p>
Conboy-Ellis, 2005 [123]	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu</p>	<p><u>Badania włączone:</u> W niniejszym opracowaniu przedstawiono najważniejsze wyniki badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną i profil</p>	<p>Wyniki przedstawione w niniejszym opracowaniu przeglądowym potwierdzają, że leki przeciwhistaminowe nowszej generacji, takie jak: cetyryzyna, feksofenadyna oraz desloratadyna przepisywane przez</p>	<p>W opracowaniu opisano badania kliniczne, które</p>

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

	<p>bezpieczeństwa stosowania leków przeciwhistaminowych II generacji, w tym desloratadyny.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Cetyryzyna, feksofenadyna, desloratadyna.</p>	<p>bezpieczeństwa leków przeciwhistaminowych II generacji tj. desloratadyny, cetyryzyny i feksofenadyny stosowanych w objawowym leczeniu okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów dorosłych oraz pacjentów pediatrycznych. Podkreślono także potrzebę informowania pacjentów o możliwości optymalizacji leczenia.</p> <p>W opracowaniu uwzględniono wyniki badań, które zostały włączone do bieżącej analizy klinicznej, m.in.: Meltzer et al., 2001; Salmun et al., 2002.</p>	<p>lekarzy pierwszego kontaktu lub lekarzy alergologów są równie skuteczne w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, zarówno u osób dorosłych, jak i dzieci. Podkreślono jednocześnie, że cetyryzyna wykazuje większe właściwości sedacyjne niż feksofenadyna i może wpływać na funkcje poznawcze.</p> <p>W opracowaniu podkreślono także konieczność udzielania odpowiednich porad i konsultacji w jednostkach służby zdrowia w celu umożliwienia pacjentom z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa zastosowania jak najbardziej odpowiedniej dla nich terapii, zoptymalizowanej nie tylko w odniesieniu do nasilenia objawów, ale także codziennej aktywności chorych i ich funkcjonowania w roli społecznej.</p>	<p>zostały włączone do bieżącej analizy klinicznej.</p>
--	---	---	---	---

Tabela 181. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką.

Ref. / Autor / Rok	Cel opracowania / analizowana populacja / interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania / badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne z meta-analizą				
<p>Zhang et al., 2009 [128]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano medyczne bazy danych, takie jak: PubMed, Blackwell, BIOSIS Preview, The Cochrane Library, VIP oraz CNKI w okresie od 1 stycznia 2000 roku do kwietnia 2008 roku w celu odnalezienia badań klinicznych, przeprowadzonych z randomizacją lub pseudorandomizacją, w których oceniano efektywność desloratadyny w bezpośrednim porównaniu z jakimikolwiek preparatami stosowanymi w objawowym leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do niniejszej meta-analizy włączono 19 badań klinicznych, w których uwzględniono łącznie 3 448 pacjentów.</p>	<p>Wyniki niniejszej meta-analizy oparto na danych przedstawionych w abstrakcie, ponieważ tekst opracowania wtórnego opublikowany został w języku chińskim. Wynik meta-analizy wykazał, że desloratadyna charakteryzuje się zblizoną skutecznością kliniczną w zakresie redukcji nasilenia objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej względem: loratadyny (RR= 1,04; 95%CI: 0,99; 1,09); mizolastyny (RR=0,99; 95%CI: 0,92; 1,07), cetyryzyny (RR=1,05; 95%CI: 0,97; 1,13) oraz terfenadyny (RR=1,10; 95%CI: 0,84; 1,44). Z kolei, profil bezpieczeństwa desloratadyny jest porównywalny do bezpieczeństwa stosowania: mizolastyny, cetyryzyny i terfenadyny. Jednocześnie wykazano istotnie lepszy profil bezpieczeństwa desloratadyny względem loratadyny (RR=0,74; 95%CI: 0,55; 1,00).</p> <p>Podsumowując, desloratadyna będąca aktywnym metabolitem loratadyny stosowanym raz na dobę jest skutecznym lekiem przeciwhistaminowym o szybkim początku działania oraz długo utrzymujących się działaniu farmakologicznym w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.</p>	<p>Niniejsza meta-analiza opublikowana została w języku chińskim. Najważniejsze wyniki i wnioski z przeprowadzonej meta-analizy opisano na postawie abstraktu.</p>
<p>Shi et al., 2012 [133]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa swoistej immunoterapii względem standardowej</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano medyczne bazy danych, takie jak: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, ISI Web of Knowledge, China National Knowledge Infrastructure oraz Chinese Scientific Journals Full Text Database w celu identyfikacji badań klinicznych, w których oceniano skuteczność swoistej immunoterapii względem standardowego</p>	<p>Pierwszorzędownym punktem końcowym uwzględnionym w niniejszej meta-analizie była ocena jakości życia, a także ryzyko niepowodzenia leczenia oraz wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wykazały, że swoista immunoterapia była istotnie lepsza niż standardowa farmakoterapia w odniesieniu do ogólnej skuteczności klinicznej (OR=2,39; 95% CI: 1,73;</p>	<p>Badania przeprowadzone w chińskich ośrodkach klinicznych dotyczące swoistej immunoterapii</p>

	<p>farmakoterapii w przewlekłej pokrzywce. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki. <u>Analizowana interwencja:</u> immunoterapia swoista oraz standardowa farmakoterapia.</p>	<p>leczenia farmakologicznego u pacjentów z przewlekłą pokrzywką. W trakcie wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe: (<i>chronic urticaria, hives, immunotherapy, desensitization, hyposensitization, allergy, vaccine therapy.</i>) <u>Badania włączone:</u> Do przeglądu oraz meta-analizy włączono 14 randomizowanych badań klinicznych obejmujących 1 838 przypadków. Wszystkie badania przeprowadzone były w pojedynczych ośrodkach klinicznych na terenie Chin. Żadne z badań nie było przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem.</p>	<p>3,30; p=0,008), większego prawdopodobieństwa całkowitego ustąpienia objawów (OR=2,13; 95% CI: 1,55; 2,91; p=0,008), a także mniejszego choć statystycznie nieistotnego ryzyka niepowodzenia leczenia po 2 tygodniach terapii (OR=0,38; 95% CI: 0,24; 0,61; p=0,20). Tylko w jednym badaniu raportowano poprawę jakości życia pacjentów, a w żadnym badaniu nie wykazano ciężkich działań niepożądanych w wyniku stosowania swoistej immunoterapii. Jednocześnie podkreślono, że w meta-analizie uwzględniono małą liczbę badań klinicznych i cechowały się one niskim poziomem wiarygodności. Podsumowując, dostępne dowody naukowe są niewystarczające aby móc wnioskować o różnicach lub ich braku pomiędzy stosowaniem swoistej immunoterapii, a leczeniem farmakologicznym u pacjentów z przewlekłą pokrzywką.</p>	<p>stosowanej w przewlekłej pokrzywce nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej.</p>
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy				
<p>Kavosh, 2011 [127]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leków przeciwhistaminowych II generacji zarejestrowanych w USA do stosowania w leczeniu przewlekłej pokrzywki. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki. <u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna, loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna (zarejestrowane w USA).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano medyczne bazy danych, takie jak: PubMed, Ovid oraz Cochrane w okresie od 1 lipca 1988 roku do 1 maja 2010 roku w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa leków przeciwhistaminowych II generacji zarejestrowanych w USA we wskazanym leczeniu przewlekłej pokrzywki. W trakcie wyszukiwania badań zastosowano słowa kluczowe: <i>urticaria, double-blind, cetirizine, loratadine, fexofenadine, desloratadine, levocetirizine, antihistamine, therapy.</i> Przeszukano ponadto listy referencyjne w odnalezionych publikacjach w celu identyfikacji dodatkowych, istotnych badań klinicznych. Wyszukiwani ograniczono do badań klinicznych opublikowanych w języku angielskim, przeprowadzonych u ludzi. Badania bez grupy kontrolnej były wykluczane. <u>Badania włączone:</u> W opracowaniu przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej desloratadyny z placebo ([39], [40], [41]-[42]), badania porównującego dwa schematy przyjmowania desloratadyny [63], wyniki postmarketingowego badania obserwacyjnego [91] oraz badania RCT porównującego desloratadynę z lewocetyryzyną stosowanych w dawkach wzrastających [10], a także wyniki badania dotyczącego zastosowania 2 różnych dawek desloratadyny u pacjentów z przewlekłą pokrzywką z zimna [109].</p>	<p>w niniejszym opracowaniu wtórnym przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z 5 badań RCT, w których oceniano efekty kliniczne stosowania desloratadyny u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną [10], [39], [40], [41]-[42], [63]. W badaniach [39]-[42] raportowano istotnie wyższą skuteczność kliniczną desloratadyny względem placebo oraz, co istotne nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Ponadto, w dużym obserwacyjnym badaniu klinicznym [91], spośród 9 246 pacjentów z przewlekłą pokrzywką poddanych leczeniu desloratadyną przez maksymalnie 238 dni wystąpienie działań niepożądanych raportowało tylko 0,5% chorych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, zmęczenie oraz suchota w jamie ustnej. Należy podkreślić wyniki badania [10], w którym wykazano, że zwiększenie dawek leków przeciwhistaminowych: desloratadyny lub lewocetyryzyny (od 5 mg/dobę do 20 mg/dobę) nie wiązało się z jednoczesnym wzrostem częstości występowania senności. Z kolei, w randomizowanym badaniu [109], w którym oceniano efektywność kliniczną desloratadyny w dawce 5 mg/dobę, dawce 20 mg/dobę i placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką z zimna, wykazano że obydwie dawki desloratadyny charakteryzują się istotnie wyższą skutecznością kliniczną względem placebo, przy czym dawka 20 mg/dobę była skuteczniejsza niż dawka standardowa i nie wpłynęła na zwiększenie częstości i nasilenia senności. W opracowaniu podkreślono, że ze względu na relatywnie ograniczoną liczbę oraz jakość wiarygodnych dowodów naukowych, szczególnie w odniesieniu do zastosowania wysokich dawek leków przeciwhistaminowych (wyższych niż zarejestrowane) oraz leczenia pokrzywek fizykalnych, wybór odpowiedniego leku przeciwhistaminowego drugiej generacji powinien opierać się na oszacowanym wskaźniku korzyści do ryzyka, a także preferencji pacjenta, zarówno w odniesieniu do subiektywnego odczucia skuteczności, ale także kosztów terapii.</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które zostały włączone do bieżącej analizy klinicznej.</p>
<p>Devillier et al., 2007 [130]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena zasadności przeprowadzenia prób</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano medyczną bazę danych - MEDLINE w okresie kwietnia 2006 roku w celu odnalezienia badań klinicznych, w których oceniano</p>	<p>W odnalezionych badaniach klinicznych raportowano różnice pomiędzy lekami przeciwhistaminowymi drugiej generacji w zakresie wykazywanego efektu supresyjnego w obrębie alergicznych zmian skórnych</p>	

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

	<p>prowokacyjnych w celu indukowania skórnych zmian alergicznych w badaniach klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (lub alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa).</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna, loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna, mizolastyna.</p>	<p>skuteczność leków przeciwhistaminowych na zmiany skórne indukowane w wyniku prób prowokacyjnych u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną w wywiadzie. W trakcie wyszukiwania zastosowano kombinację słów kluczowych: <i>histamine and [skin test or (wheal or weal) and flare]</i>.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Spośród zidentyfikowanych pierwotnie 900 artykułów, do dalszej oceny i ekstrakcji niezbędnych danych włączono 137 badań, w tym badań porównawczych pomiędzy dwoma preparatami przeciwhistaminowymi, a także badań przeprowadzonych z grupą placebo lub bez. Ostatecznie do analizy włączono 44 badania, w których porównywano farmakodynamiczne efekty leków przeciwhistaminowych II generacji podawanych doustnie.</p>	<p>indukowanych działaniem histaminy. Co istotne, nie zidentyfikowano różnic pomiędzy preparatami w zakresie efektów klinicznych wykazywanych w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki. Autorzy niniejszego opracowania wtórnego jako potencjalne przyczyny obserwowanych, różnych efektów farmakodynamicznych wskazują różnice w zakresie sposobu podania i stężenia histaminy, udział innych mediatorów niż tylko histamina w reakcji alergicznej, a także krótki czas trwania badań, w których podawano pojedyncze dawki leków i przeprowadzano jednocześnie próby prowokacyjne. Co istotne, autorzy opracowania sugerują, że wyniki badań dotyczących hamującego wpływu leków przeciwhistaminowych na indukowane zmiany alergiczne w obrębie skóry nie mają wartości predykcyjnej ani nie determinują istotnie większej skuteczności klinicznej jednego leku przeciwhistaminowego względem drugiego w odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Rozbieżności pomiędzy efektem farmakodynamicznym wykazywanym w obrębie indukowanych zmian skórnych, a skutecznością kliniczną leków przeciwhistaminowych mogą być powodowane przez różne czynniki, w tym: różnice w mechanizmie reakcji alergicznych powodowanych przez histaminę lub specyficzny alergen, zastosowanie w testach prowokacyjnych histaminy w stężeniu większym niż fizjologiczne, brak możliwości oceny efektów wykazywanych przez inne mediatory takie jak eikozanodiy lub prozapalne cytokiny w modelu alergicznych zmian skórnych indukowanych histaminą. Podsumowując, raportowane wyniki sugerują, że ocena efektów wykazywanych przez leki przeciwhistaminowe w modelu indukowanych, alergicznych zmian skórnych powinna pozostać standardowym narzędziem analizy właściwości farmakodynamicznych tych leków lecz oszacowanie wyższości któregośkolwiek leku przeciwhistaminowego względem innego w odniesieniu do skuteczności klinicznej powinno opierać się na bardziej istotnych klinicznie punktach końcowych.</p>	
<p>Wedi et al., 2007 [132]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie efektywności farmakologicznego leczenia przewlekłej pokrzywki w oparciu o wiarygodne dowody naukowe.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> leki przeciwhistaminowe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano medyczne bazy danych, takie jak: MEDLINE oraz EMBASE w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych opublikowanych do października 2004 roku, w których oceniano różne metody leczenia przewlekłej pokrzywki. Przeprowadzono także wyszukiwanie ręczne w celu odnalezienia dodatkowych badań, które oceniano następnie pod kątem poziomu wiarygodności przedstawionych dowodów naukowych. Z przeglądu wykluczono badania opublikowane bez abstraktu w języku angielskim lub dotyczące zastosowania leków przeciwhistaminowych o działaniu sedatywnym (np. hydroksyzyny, difenhydraminy, akrywastyny) lub wykazujących działanie kardiotoksyczne (terfenadyna, astemizol).</p>	<p>W niniejszym przeglądzie systematycznym dotyczącym oceny skuteczności różnych metod/schematów leczenia przewlekłej pokrzywki wykazano, że najwyższy poziom wiarygodności, jak i stopień rekomendacji zgodnie z kryteriami EBM charakteryzuje stosowanie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji niewykazujących działania sedatywnego. Podkreślono także, że zgodnie z najnowszymi, europejskimi wytycznymi leki te powinny być stosowane w standardowych, zarejestrowanych dawkach, a w razie braku skuteczności takiego dawkowania należy zwiększyć dobową dawkę, nawet do 4-krotnie wyższej.</p>	<p>W niniejszym opracowaniu wtórnym wykorzystano dane i wyniki badań, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej.</p>
Opracowania przeglądowe				
<p>Monroe, 2005 [126]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie efektywności leków</p>	<p><u>Badania włączone:</u> Opisano badania kliniczne, w których analizowano skuteczność kliniczną, wpływ na jakość życia oraz profil bezpieczeństwa leków</p>	<p>W opracowaniu podsumowano najważniejsze wyniki i wnioski z badań klinicznych, w których oceniano efektywność desloratadyny, loratadyny, cetyryzyny oraz feksofenadyny w porównaniu z placebo. Jednocześnie</p>	<p>W opracowaniu opisano wyniki i wnioski z badań</p>

	<p>przeciwhistaminowych II generacji stosowanych w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. <u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna, loratadyna, cetyryzyna, feksofenadyna.</p>	<p>przeciwhistaminowych II generacji, takich jak: desloratadyna, loratadyna, cetyryzyna oraz feksofenadyna stosowanych w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. W opracowaniu przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z dwóch randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano efektywność desloratadyny względem placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (Monroe 2003 [39], Ring 2001 [40]).</p>	<p>podkreślono, że brak jest dowodów naukowych (2005 r.) wskazujących na wyższą skuteczność któregośkolwiek z dostępnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji w objawowym leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Wskazano także na pewne ograniczenia związane ze stosowaniem cetyryzyny jako leku o większym potencjalne wywoływania senności niż desloratadyna, loratadyna oraz feksofenadyna. Ryzyko wystąpienia senności i upośledzenia funkcji poznawczych zostało opisane przez FDA. Zaznaczono jednak, że w porównaniu z nadal stosowanymi, szczególnie w dermatologii, lekami przeciwhistaminowymi pierwszej generacji, omawiane preparaty są rekomendowane jako te o najlepszym współczynniku korzyści do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, a dowody naukowe potwierdzają ich skuteczność kliniczną w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.</p>	<p>klinicznych, które zostały włączone do bieżącej analizy klinicznej.</p>
<p>DuBuske, 2007 [129]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie efektywności klinicznej oraz właściwości farmakodynamicznych desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. <u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> Badania kliniczne, w których oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. W opracowaniu przedstawiono także wyniki badań farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz obserwacyjnych dotyczących zastosowania desloratadyny w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w grupą kontrolną otrzymującą placebo, które przytoczono w niniejszym opracowaniu wskazują, że desloratadyna stosowana przez okres 6 tygodni u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów istotnie zmniejsza nasilenie świądu skóry, liczbę oraz wielkość bąbli pokrzywkowych, a także w istotny sposób poprawia jakość życia pacjentów tzn. umożliwiają normalną aktywność w ciągu dnia i wpływa na poprawę jakości snu. Obserwowane efekty kliniczne występowały już po zastosowaniu pojedynczej dawki leku i utrzymywały się przez cały okres leczenia wynoszący 6 tygodni. Wyniki omawianych badań RCT wskazują, że desloratadyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów i charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa porównywalnym do placebo. Co istotne, badania przeprowadzone u pacjentów z pokrzywką, jak i wśród zdrowych ochotników wskazują, że desloratadyna stosowana w dawce 5 mg/dobę nie upośledza funkcji poznawczych ani psychomotorycznych.</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które zostały włączone do bieżącej analizy klinicznej.</p>
<p>Ring et al., 2001 [131]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie efektów stosowania desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, w kontekście patofizjologii choroby. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. <u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> W opracowaniu przedstawiono wyniki badań farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych dotyczących zastosowania desloratadyny w odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.</p>	<p>Autorzy niniejszego opracowania wtórnie przedstawili wyniki badań farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych dotyczących stosowania desloratadyny w kontekście patofizjologii przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Podkreślono także, że w ponad 50% przypadków przewlekłej pokrzywki nie jest możliwe rozpoznanie patofizjologicznego czynnika sprawczego, a ze względu na uciążliwe objawy fizyczne obniżające istotnie jakość życia pacjentów, ważne jest szybkie i długotrwałe zniesienie lub zmniejszenie nasilenia występujących objawów. Jednym z leków przeciwhistaminowych, nie wykazującym działania sedatywnego i mogącym spełniać oczekiwania pacjentów leczonych farmakologicznie jest desloratadyna. Dane w oparciu o dostępne wyniki badań potwierdzają jej wysoką skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa.</p>	<p>W niniejszym opracowaniu wtórnym wykorzystano wyniki badań farmakokinetycznych oraz badań wśród zdrowych ochotników, które nie spełniły kryteriów włączenia do bieżącej analizy klinicznej.</p>

Tabela 182. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania leków przeciwhistaminowych, w tym desloratadyny w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką (łącznie).

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy				
Berger, 2005 [137]	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie właściwości farmakodynamicznych, skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeprowadzono przeszukiwanie bazy PubMed w okresie od stycznia 1993 roku do maja 2005 roku w celu identyfikacji wszystkich badań klinicznych, w których oceniano efekty farmakodynamiczne, skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny.</p>	<p>W opracowaniu podkreślono, że inhibitory receptora histaminowego H1 stanowią preparaty stosowane w pierwszym rzucie objawowego leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Pomimo, że leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji mogą powodować sedację oraz zaburzenia funkcji poznawczych, leki nowszej generacji charakteryzują się relatywnie lepszym profilem bezpieczeństwa i pozbawione są właściwości sedatywnych ze względu na niskie przenikanie przez barierę krew-mózg.</p> <p>W randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących zastosowania jednego z leków przeciwhistaminowych drugiej generacji – desloratadyny wykazano jej skuteczność kliniczną w łagodzeniu objawów związanych z okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub objawów w przebiegu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Co istotne, stosowanie desloratadyny w ww. wskazaniach wiąże się z istotną poprawą jakości życia pacjentów. Dowody naukowe w postaci badań klinicznych o wysokiej wiarygodności oraz dużych badań obserwacyjnych obejmujących ponad 54 000 pacjentów potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny.</p>	W opracowaniu omawiano badania kliniczne, które zostały włączone do bieżącej analizy klinicznej.
Limon et al., 2003 [139]	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem okresowego lub przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano medyczną bazę danych MEDLINE w okresie od 1966 do lipca 2002 w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania desloratadyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką, opublikowanych w języku angielskim w postaci pełnych tekstów lub abstraktów. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne w zidentyfikowanych publikacji, a także kontaktowano się z producentem preparatu w celu udostępnienia nieopublikowanych danych z badań klinicznych.</p>	<p>W opracowaniu przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z badań, w których analizowano efektywność kliniczną desloratadyny. Na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych wnioskuje się, że desloratadyna podawana w standardowej dawce (5 mg) raz na dobę wykazuje istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną niż placebo w odniesieniu do łagodzenia objawów związanych z okresowym (sezonowym) oraz przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną u pacjentów w wieku ≥ 12 roku życia. Ponadto, dostępne dane wskazują, że desloratadyna będąca inhibitorem receptora dla histaminy H1 wykazuje dodatkowe właściwości przeciwzapalne, które manifestują się m.in. redukcją nasilenia niedrożności nosa.</p>	W opracowaniu omawiano badania kliniczne, które zostały uwzględnione w bieżącej analizie klinicznej.

<p>Murdoch et al., 2003 [140]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano medyczne bazy danych, takie jak: Medline, EMBASE oraz AdisBase w okresie od roku 1980 w celu odnalezienia badań klinicznych, w których oceniano efektywność desloratadyny w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Wyszukiwania nie ograniczono do języka publikacji i wykorzystano następujące słowa kluczowe: <i>desloratadine</i> w bazie Medline oraz <i>SCH-34117</i> w bazie EMBASE, a także kombinację ww. słów kluczowych w bazie AdisBase. Ostatnia aktualizacja wyszukiwania miała miejsce 23 czerwca 2003 roku.</p> <p><u>Badania włączone:</u> W opracowaniu uwzględniono badania, w których analizowano pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (przewlekłym, okresowym, ze współistniejącą astmą o łagodnym nasileniu) lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, którzy otrzymywali desloratadynę.</p>	<p>W niniejszym opracowaniu przeglądowym przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania desloratadyny u pacjentów z alergią, a także opisano właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne wykazywane przez omawiany lek przeciwhistaminowy.</p> <p>Desloratadyna zarejestrowana w USA oraz w Europie do stosowania w celu łagodzenia objawów związanych z okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, wykazuje szybki początek działania, które utrzymuje się przez okres 24 godzin od podania. Autorzy opracowania wskazują, że w porównaniu do leków przeciwhistaminowych starszej generacji desloratadyna charakteryzuje się skutecznością w zakresie redukcji nasilenia niedrożności nosa, co związane jest z jej dodatkowymi właściwościami przeciwzapalnymi.</p> <p>Podkreślono dobrą tolerancję desloratadyny. Ogólna częstotliwość występowania działań niepożądanych u pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych nie różniła się względem placebo tj. zbliżony odsetek pacjentów stosujących desloratadynę lub placebo raportował występowanie takich działań niepożądanych jak: zapalenie gardła, suchość w jamie ustnej, bóle mięśni, senność, zaburzenia miesiączkowania lub zmęczenie. Desloratadyna nie powoduje sedacji ani nie wpływa na wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie pracy serca. Dodatkowo, może być przyjmowana niezależnie od spożywanego jedzenia lub napojów, w tym soku grejpfrutowego (nie jest inhibitorem cytochromu P-450), nie wchodzi także w interakcje z innymi lekami.</p>	<p>W opracowaniu omawiano badania kliniczne, które zostały uwzględnione w bieżącej analizie klinicznej.</p>
<p>Morgan et al., 2005 [146]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności leków przeciwhistaminowych I oraz II generacji stosowanych w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwhistaminowe, w tym desloratadyna.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę MEDLINE w okresie od 1996 do października 2005 roku w celu odnalezienia badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa leków przeciwhistaminowych, zarówno I, jak i II generacji stosowanych w leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. W trakcie wyszukiwania badań wykorzystano słowa kluczowe: <i>histamine, antihistamines(s), first- and second-generation, allergic rhinitis, chronic idiopathic urticaria, quality of life, impairment, sedation, cost-effectiveness, astemizole, cetirizine, desloratadine, diphenhydramine, fexofenadine, loratadine, hydroxyzine, ketotifen, mizolastine</i>. Nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji.</p>	<p>W niniejszym opracowaniu wtórnym zaznaczono, że dostępne leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, takie jak difenhydramina lub chlorfeniramina wykazują skuteczność w zakresie łagodzenia objawów w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, niemniej jednak ich stosowanie związane jest w ryzykiem wystąpienia określonych działań niepożądanych wynikających z braku selektywności do receptora histaminowego H1 oraz zdolności do przenikania przez barierę krew-mózg i wiązania się z ośrodkowymi receptorami dla histaminy. Z kolei, leki przeciwhistaminowe nowej generacji cechują się selektywnością do receptora H1 i małym stopniem przenikania do ośrodkowego układu nerwowego zachowując jednocześnie wysoką aktywność przeciwhistaminową i skuteczność kliniczną w zakresie redukcji nasilenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki. W opracowaniu podkreślono także rolę farmaceuty w doborze odpowiedniego leku przeciwhistaminowego pod kątem indywidualnego pacjenta i jego potrzeb, zaznaczając jednocześnie istniejące ograniczenia wynikające z wyższych kosztów terapii lekami przeciwhistaminowymi drugiej generacji oraz brakiem wielu z nich w postaci produktów dostępnych bez recepty.</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono badania, które nie spełniły kryteriów włączenia do bieżącej analizy klinicznej.</p>

Opracowania przeglądowe				
<p>Devillier et al., 2008 [134]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Zestawienie właściwości farmakodynamicznych oraz farmakokinetycznych leków przeciwhistaminowych II generacji, w tym desloratadyny.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem schorzeń o podłożu alergicznym.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> W opracowaniu przedstawiono wyniki badań farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych dotyczących desloratadyny, feksofenadyny oraz lewocetyryzyny, a także efekty stosowania ww. leków w szczególnych subpopulacjach pacjentów.</p>	<p>Inhibitory receptora dla histaminy H1 drugiej generacji zostały zaprojektowane w celu utrzymania efektywności leczenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywki, a jednocześnie zmniejszenia potencjału wywoływania działań niepożądanych jakim cechowały się preparaty pierwszej generacji. Podkreślono, że skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny, feksofenadyny oraz lewocetyryzyny nie powinny być analizowane oddzielnie tylko łącznie jako część jednej grupy leków, które charakteryzują się wysoką selektywnością do receptora H1. Preparaty te wykazują minimalny efekt na ośrodkowy układ nerwowy, a badania farmakokinetyczne wykazały brak interakcji z innymi lekami. Zarówno desloratadyna, jak i feksofenadyna oraz lewocetyryzyna nie oddziałują na cytochrom P-450 oraz nie oddziałują na receptory muskarynowe. Obserwowano natomiast że biodostępność desloratadyny może być minimalnie zaburzona przez preparaty oddziałujące na białka transportujące w ścianie jelit, z kolei, spośród leków przeciwhistaminowych drugiej generacji desloratadyna charakteryzuje się największym powinowactwem do receptora H1. Desloratadyna oraz feksofenadyna nie upośledzają funkcji poznawczych ani aktywności psychomotorycznej, a w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia senności było porównywalne do placebo. W oparciu o wyniki wiarygodnych badań klinicznych należy stwierdzić, że desloratadyna, feksofenadyna oraz lewocetyryzyna wykazują porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką.</p>	<p>W opracowaniu omawiano badania kliniczne, które zostały także uwzględnione w bieżącej analizie klinicznej.</p>
<p>Carson et al., 2010 [135]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Zestawienie wyników badań klinicznych, w których oceniano efektywność leków przeciwhistaminowych II generacji.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> wszystkie dostępne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> W niniejszym dokumencie zestawiono wszystkie dostępne badania kliniczne, ich charakterystykę oraz najważniejsze wyniki dotyczące analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leków przeciwhistaminowych drugiej generacji stosowanych u pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych z okresowym lub przewlekłym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką.</p>	<p>W zestawieniu uwzględniono charakterystykę i najważniejsze wyniki badań klinicznych dotyczących porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny w porównaniu do placebo, lewocetyryzyny oraz feksofenadyny, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej w ramach porównania bezpośredniego (vs lewocetyryzyna) lub zostały wykorzystane do przeprowadzonego porównania pośredniego z loratadyną lub cetyryzyną lub też zostały opisane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki.</p>	<p>W opracowaniu omawiano badania kliniczne, które zostały także uwzględnione w bieżącej analizie klinicznej.</p>
<p>DuBuske, 2005 [136]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie właściwości farmakodynamicznych, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania desloratadyny.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z alergicznym</p>	<p><u>Badanie włączone</u> W opracowaniu przedstawiono wyniki przedklinicznych badań farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych, a także wyniki badań klinicznych oraz postmarketingowych dotyczących desloratadyny stosowanej w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłą pokrzywką idiopatyczną lub w przebiegu innych chorób o podłożu alergicznym.</p>	<p>Desloratadyna będąca selektywnym inhibitorem receptora dla histaminy H1 charakteryzuje się z dobrym profilem farmakologicznym, ze względu na długi okres półtrwania może być przyjmowana tylko raz na dobę, a jej budowa chemiczna uniemożliwia łatwe przenikanie przez barierę krew-mózg co niweluje wpływ leku na funkcje poznawcze i aktywność psychomotoryczną. Wyniki badań klinicznych wykazały, że desloratadyna w istotny sposób redukuje nasilenie objawów okresowego (sezonowego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, tym także niedrożność nosa,</p>	<p>Cześć badań klinicznych opisanych w niniejszym opracowaniu została uwzględniona w bieżącej analizie</p>

	<p>zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłą pokrzywką idiopatyczną lub innymi schorzeniami o podłożu alergicznym, a także zdrowi ochotnicy.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna.</p>		<p>a także wpływa na ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Co istotne, wykazano także, że stosowanie desloratadyny wiąże się z redukcją objawów astmatycznych i zmniejszeniem zużycia ratunkowych leków rozszerzających oskrzela u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i współistniejącą astmą oskrzelową. Ponadto, w licznych badaniach klinicznych potwierdzono dobry profil bezpieczeństwa desloratadyny, która nie powoduje sedacji ani zaburzeń pracy serca.</p>	<p>klinicznej.</p>
<p>Scadding, 2005 [138]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie efektywności klinicznej inhibitorów receptora histaminowego w wykorzystaniu desloratadyny jako leku modelowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, a także zdrowi ochotnicy.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> W opracowaniu przedstawiono wyniki przedklinicznych badań farmakodynamicznych, badań klinicznych oraz dużych badań obserwacyjnych dotyczących zastosowania desloratadyny jako leku będącego inhibitorem receptora histaminowego - H1.</p>	<p>W niniejszym opracowaniu podkreślono, że leki przeciwhistaminowe mają ugruntowaną pozycję w objawowym leczeniu schorzeń alergicznych, takich jak: okresowe lub przewlekłe, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa oraz przewlekła pokrzywka idiopatyczna. Projektowanie nowych leków przeciwhistaminowych stanowi wieloetapowy proces, który obejmuje badania <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> pozwalające oszacować potencjalne właściwości przeciwalergiczne oraz przeciwzapalne nowych cząsteczek. Wyniki tych badań są kluczowe aby móc przewidzieć oraz następnie określić skuteczność kliniczną nowych leków. W niniejszym opracowaniu przedstawiono etapy określania właściwości oraz efektywności klinicznej leków przeciwhistaminowych drugiej generacji na przykładzie desloratadyny. Wyniki dwóch dużych badań obserwacyjnych potwierdziły obserwacje z badań klinicznych, a te z kolei – wyniki badań <i>in vitro</i>, w których wykazano, że zahamowanie uwalniania mediatorów reakcji alergicznej i zapalnej takich jak: histamina, prostaglandyny, leukotrieny oraz redukcja wydzielania cytokin IL-4 oraz IL-3 w stężeniach fizjologicznych odzwierciedla wzrost skuteczności klinicznej leków przeciwhistaminowych manifestującej się m.in. udrożnieniem nosa. Co istotne, podkreślono także, że wyniki dotyczące oceny działania leków przeciwhistaminowych na modelu alergicznych zmian skórnych indukowanych w wyniku prób prowokacyjnych mają ograniczone własności predykcyjne odnośnie ich rzeczywistej skuteczności klinicznej. Zastosowanie modelu indukowanych zmian skórnych jest szeroko stosowane w ocenie efektów farmakodynamicznych leków przeciwhistaminowych jednak imitują one tylko wczesną fazę reakcji alergicznej i nie odzwierciedlają ogólnoustrojowego procesu zapalnego leżącego u podstaw chorób alergicznych i w związku z tym nie stanowią odpowiedniego wskaźnika wykazywanej skuteczności klinicznej.</p>	<p>Cześć badań klinicznych opisanych w niniejszym opracowaniu została uwzględniona w bieżącej analizie klinicznej.</p>
<p>Henz, 2001 [141]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie właściwości farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych desloratadyny.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Zdrowi ochotnicy.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> W opracowaniu uwzględniono wyniki badań przedklinicznych, w których oceniano właściwości chemiczne, farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne desloratadyny.</p>	<p>Desloratadyna stosowana w łagodzeniu objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłej pokrzywki charakteryzuje się korzystnym profilem farmakologicznym w zakresie selektywności oraz powinowactwa do receptorów histaminowych H1. Okres półtrwania desloratadyny wynosi 21-24 godziny co umożliwia stosowanie leku raz na dobę. Na podstawie wyników badań przedklinicznych nie zdefiniowano ścisłych przeciwwskazań ani środków ostrożności w odniesieniu do stosowania desloratadyny u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby, ponadto przyjmowanie desloratadyny wraz z pożywieniem oraz sokiem grejpfrutowym nie wpływa na farmakokinetyczne parametry leku. Nie raportowano także zróżnicowania farmakokinetyki leku w zależności od płci lub rasy. Stosowanie wysokich dawek desloratadyny (45 mg/dobę)</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono badania przedkliniczne przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, które nie spełniły kryteriów włączenia do bieżącej analizie klinicznej.</p>

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

			<p>przez okres 10 dni nie wiązało się z wystąpieniem istotnych działań niepożądanych, mimo stałego utrzymywania się wysokiego poziomu leku we krwi. Co istotne, desloratadyna nie wpływa na układ przewodzący serca i nie zaburza prawidłowego odcinka QT w elektrokardiogramie pracy serca, zarówno w monoterapii wysokimi dawkami, jak i w wyniku stosowania w skojarzeniu z ketokonazolem lub erytromycyną. Ponadto, desloratadyna nie wykazuje działania sedatywnego, nie oddziałuje z receptorami muskarynowymi oraz cholinergicznymi, a także cechuje się dodatkowymi właściwościami przeciwwzapalnymi, co potwierdzono zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i wiarygodnych badaniach klinicznych.</p>	
<p>Norman, 2001 [142]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie mechanizmu działania, właściwości farmakokinetycznych oraz skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z okresowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, a także zdrowi ochotnicy. <u>Analizowana interwencja:</u> desloratadyna.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> W opracowaniu uwzględniono wyniki badań przedklinicznych i klinicznych, w których oceniano właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne desloratadyny, a także jej efektywność kliniczną.</p>	<p>Wyniki badań przedklinicznych, jak i niewielu dostępnych (stan na rok 2001) badań klinicznych dotyczących stosowania desloratadyny zbieżne są z informacjami przedstawionymi w publikacji [141] i opisanych powyżej.</p>	<p>W opracowaniu przedstawiono wyniki badań dotyczących oceny farmakologicznych efektów stosowania desloratadyny, które nie spełniły kryteriów włączenia do bieżącej analizy klinicznej.</p>
Raporty HTA				
<p>EMA, 2009 [143]</p>	<p>Raport Oceniający Europejskiego Komitetu ds. Produktów Leczniczych dla Ludzi (CHMP) przy <i>European Medicines Agency</i> (EMA) dla produktu leczniczego Aerius® (desloratadyna) w postaci syropu dla dzieci.</p>	<p>Raport przygotowano w oparciu o przedłożone wyniki obserwacyjnego badania klinicznego o numerze identyfikacyjnym P04299, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej u dzieci z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Badanie przeprowadzono w Indonezji w okresie od maja 2005 roku do marca 2008 roku.</p>	<p>Do badania obserwacyjnego zaplanowano włączyć 880 pacjentów pediatrycznych, którzy otrzymywali desloratadynę w postaci syropu w dawkach: 2,5 ml (1,25 mg)/dobę dla przedziału wiekowego: 2-5 lat oraz 5 ml (2,5 mg)/dobę w przypadku dzieci w wieku 6-11 lat. Preparat podawano przez 7 dni.</p> <p>Wstępne wyniki wykazały istotną statystycznie różnicę w zakresie redukcji nasilenia wycieku wydzieliny z nosa, niedrożności i świądu nosa, kichania, świądu oczu, nadmiernego łzawienia, świądu uszu i podniebienia po 7-dniowym okresie leczenia względem stanu początkowego (p=0,0001). Jedynie u 4 z 591 pacjentów raportowano wystąpienie działań niepożądanych, takich jak nudności i zawroty głowy.</p>	-
<p>EMA, 2008 [144]</p>	<p>Raport Oceniający EMA dla produktu leczniczego Aerius® (desloratadyna).</p>	<p>Raport przygotowano w oparciu o przedłożoną przez producenta analizę kliniczną w związku z wnioskiem o rozszerzenie wskazania do stosowania produktu leczniczego Aerius® zawierającego desloratadynę z „leczenia przewlekłej pokrzywki idiopatycznej” na „leczenie pokrzywki” (bez względu na etiologię).</p>	<p>Produkt leczniczy Aerius® (desloratadyna) został zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej w dniu 15 stycznia 2001 roku we wskazaniu: łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u dorosłych oraz młodzieży w wieku >12 lat. W dniu 6 sierpnia 2001 roku Komisja Decyzyjna rozszerzyła wskazanie do stosowania produktu na objawowe leczenie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.</p> <p>W oparciu o ograniczenie dotyczące włączania do badań klinicznych pacjentów z rozpoznaniem pokrzywki o charakterze innym niż pokrzywka przewlekła oraz biorą pod uwagę powszechną i udokumentowaną rolę histaminy w patofizjologii występowania zmian pokrzywkowych Europejski</p>	-

			<p>Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) z rekomendacją EAACI pozytywnie zaopiniował stosowanie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, w tym desloratadyny w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z pokrzywką. Profil bezpieczeństwa w proponowanym wskazaniu pozostał niezmienny, podobnie jak współczynnik korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Aerius® zawierającego desloratadynę.</p>	
EMA, 2004 [145]	<p>Dokument EMA dotyczący produktu leczniczego Aerius® (desloratadyna; tabletki oraz syrop).</p>	<p>W opracowaniu przedstawiono charakterystykę schorzeń, w których desloratadyna jest zarejestrowana do stosowania tj. okresowego (sezonowego) lub przewlekłego (całorocznego), alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, a także opis właściwości chemicznych, biologicznych, farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych desloratadyny, a także jej efektów klinicznych. Przedstawiono także etapy procesu rejestracji analizowanego produktu leczniczego.</p>	<p>Najbardziej istotne informacje podane w niniejszym dokumencie i dotyczące oceny właściwości farmakologicznych, jak i skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny stosowanej w zarejestrowanych wskazaniach zostały już przedstawione i opisane w określonych rozdziałach bieżącej analizy klinicznej.</p>	-

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

Tabela 183. Ocena w skali *Jadad* dla badań [1], [2], [3].

[ref]	Passalacqua 2004 [1]		Day 2004 [2]		Ciprandi 2004 [3]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak	1	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	5		4		3	

Tabela 184. Ocena w skali *Jadad* dla badań [4], [5], [6].

[ref]	Deruaz 2004 [4]		Ciprandi 2005 [5]		Bocşan 2011 [6]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		3		2	

Tabela 185. Ocena w skali *Jadad* dla badań [7], [10], [11]-[12].

[ref]	Lee 2004 [7]		Staevska 2010 [10]		Potter 2009 [11]-[12]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Nie	0	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		4		5	

Tabela 186. Ocena w skali Jadad dla badań [14], [17]-[18], [19]

[ref]	Frossard 2008 [14]		Bousquet 2009 [17]- [18]		Meltzer 2006 [19]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Tak	1	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		4		3	

Tabela 187. Ocena w skali Jadad dla badań [21], [22], [23].

[ref]	Cyr 2005 [21]		Satish 2004 [22]		Pradalier 2007 [23]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Nie	0	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Tak	1	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	2		4		3	

Tabela 188. Ocena w skali Jadad dla badań [24], [25], [26].

[ref]	Salmun 2002 [24]		Horak 2003 [25]		Horak 2002 [26]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		3		3	

Tabela 189. Ocena w skali Jadad dla badań [27], [28], [29].

[ref]	Nayak 2001 [27]		Demoly 2009 [28]		Raphael 2006 [29]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		3		3		5

Tabela 190. Ocena w skali Jadad dla badań [30], [31], [32].

[ref]	Berger 2006 [30]		Bachert 2009 [31]		Dumitru 2011 [32]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak	1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		5		5		4

Tabela 191. Ocena w skali Jadad dla badań [33]-[35], [36], [37].

[ref]	Bousquet 2010 [33] - [35]		Kim 2006 [36]		Simons 2003 [37]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		3		3		5

Tabela 192. Ocena w skali Jadad dla badań [38], [39].

[ref]	Holmberg 2009 [38]		Monroe 2003 [39]		
	Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
	Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1
	Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1
	Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1
	Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Tak	1
	Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Tak	1
	Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Tak	-1
	Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0
	SUMA PUNKTACJI		3		4

Tabela 193. Ocena w skali Jadad dla badań [40], [41]-[42], [43].

[ref]	Ring 2001 [40]		Grob 2008 [41], Ortonne 2007 [42]		Di Lorenzo 2004 [43]		
	Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
	Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
	Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
	Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
	Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Nie	0	Nie	0
	Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Tak	1
	Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
	Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
	SUMA PUNKTACJI		4		3		4

Tabela 194. Ocena w skali Jadad dla badań [44], [45], [46].

[ref]	Meltzer 2007 [44]		Nettis 2004 [45]		Wilson 2002 [46]		
	Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
	Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
	Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
	Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
	Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
	Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Tak	1	Tak	1
	Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
	Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
	SUMA PUNKTACJI		3		4		4

Tabela 195. Ocena w skali Jadad dla badań [47], [48], [49].

[ref]	Frølund 1990 [47]		Del Carpio 1989 [48]		Hong 1988 [49]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		4		3	

Tabela 196. Ocena w skali Jadad dla badań [50], [51], [52].

[ref]	Kaiser 2008 [50]		Van Cauwenberge 2000 [51]		Dubertret 1999 [52]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		3		3	

Tabela 197. Ocena w skali Jadad dla badań [53], [54], [55].

[ref]	Anuradha 2010 [53]		Lockey 1996 [54]		Noonan 2003 [55]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	2		3		3	

Tabela 198. Ocena w skali Jadad dla badań [56], [57], [58].

[ref]	Kuna 2009 [56]		Howarth 1999 [57]		Hampel 2003 [58]	
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Nie	0	Tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		3		4	

Tabela 199. Ocena w skali Jadad dla badań [59], [60], [61].

[ref]	Breneman 1995 [59]		Breneman 1996 [60]		Abu Shareeah 1998 [61]	
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Nie	0	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		2		3	

Tabela 200. Ocena w skali Jadad dla badań [62], [63].

[ref]	Haye 2005 [62]		Grob 2009 [63]	
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Nie	0	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	2		4	

18.10. Ocena włączonych badań klinicznych (non-RCT) w skali NOS

Tabela 201. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych, kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – badanie kliniczne [8], [86].

Pytanie		Punkt (*)		
		[8]	[86]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
Raportowanie przez samego chorego				
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	
	Nie			
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik): rodzaj schorzenia - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa [8], [86] lub pokrzywka [86]	*	*
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji		
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*	*
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
	Brak informacji			

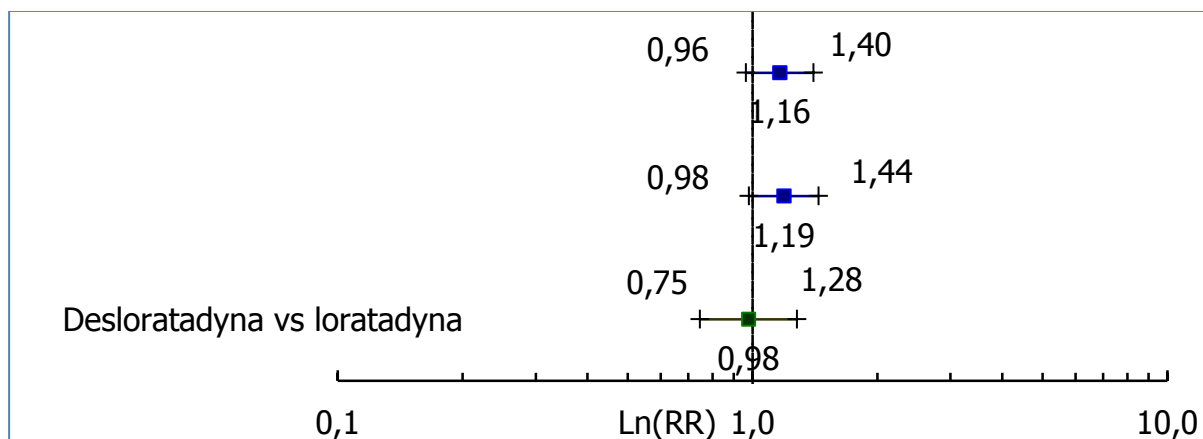
*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Ocena wiarygodności obserwacyjnych badań opisowych przeprowadzonych bez grupy kontrolnej [87], [88], [89], [90], [91], [92], [94], [95] w skali NOS nie była możliwa (podtyp badań IVC według klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii); w przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

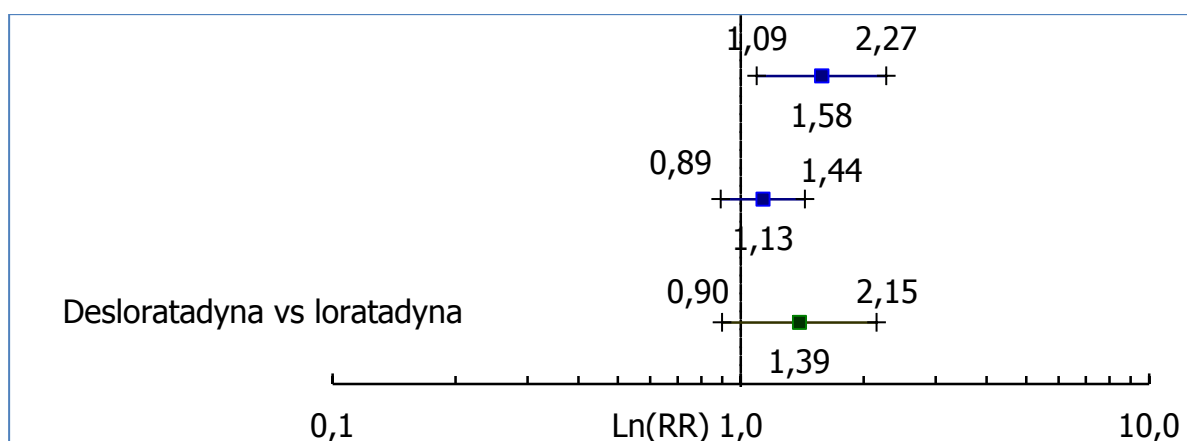
18.11. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dotyczące porównań pośrednich)

Pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny i loratadyny

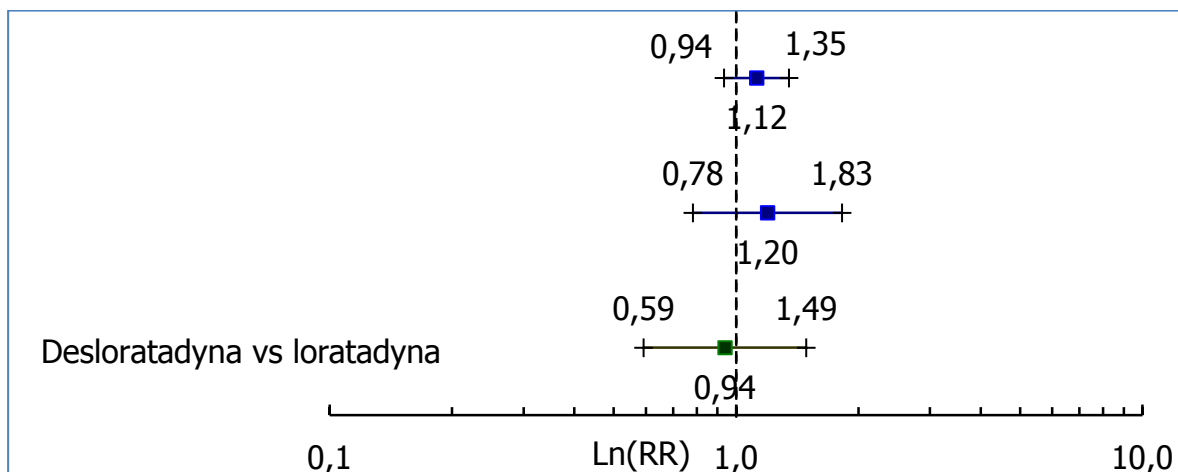
Łagodzenie objawów związanych z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa



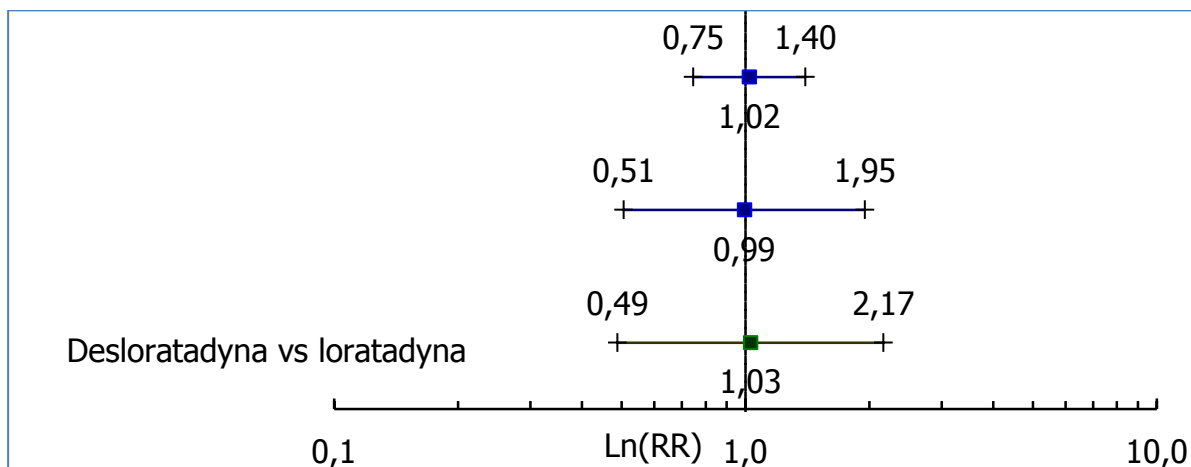
Wykres 1. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy (ustąpienie wszystkich lub większości objawów) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



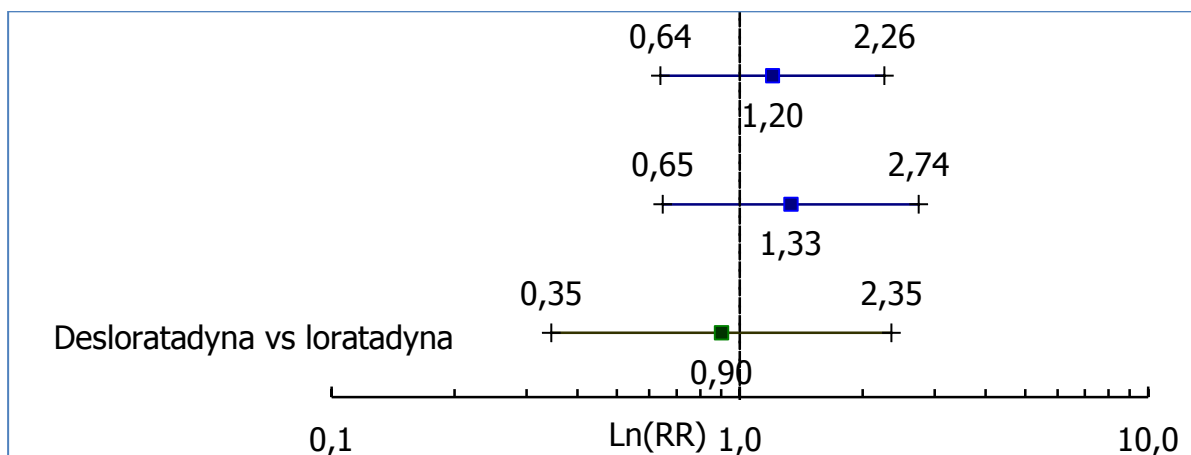
Wykres 2. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów (ustąpienie wszystkich lub większości objawów) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



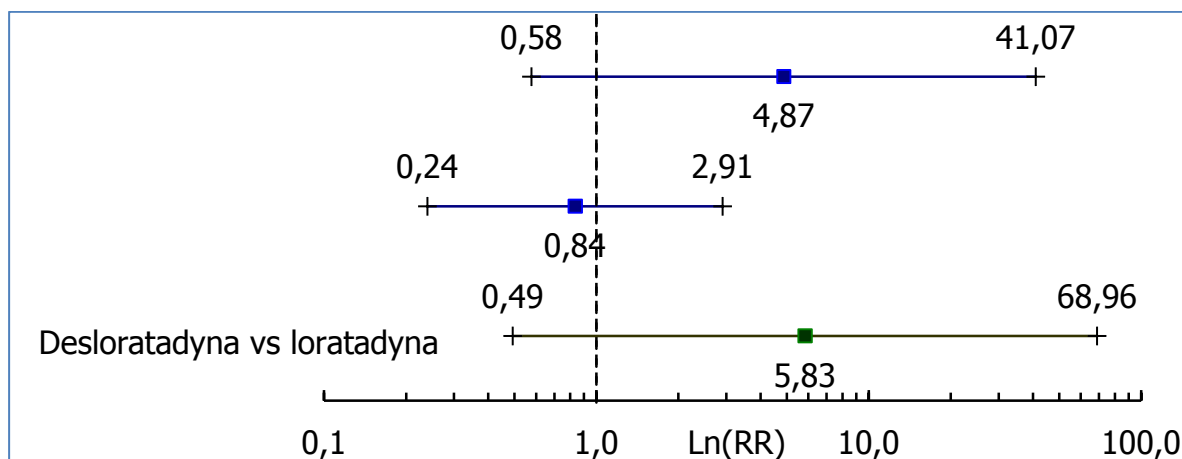
Wykres 3. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



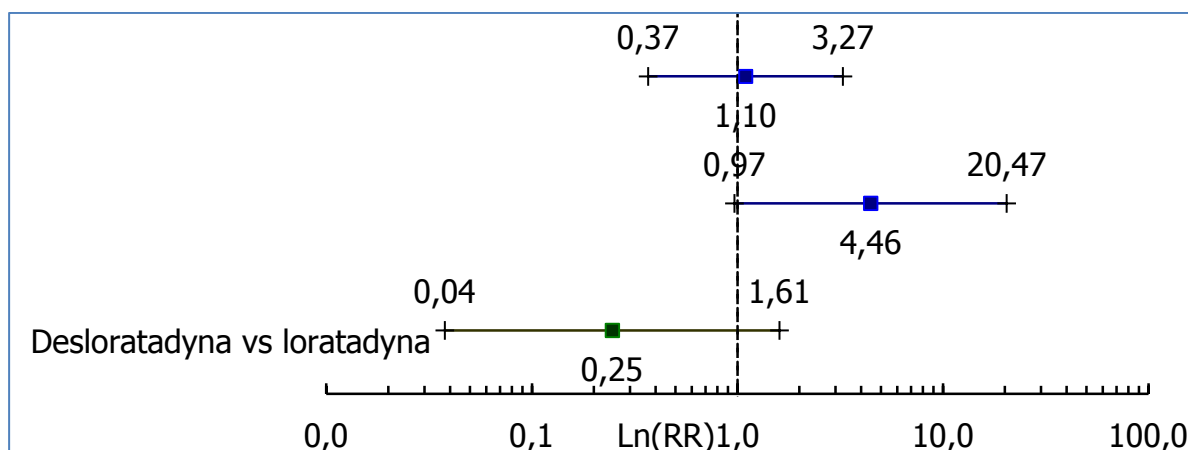
Wykres 4. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



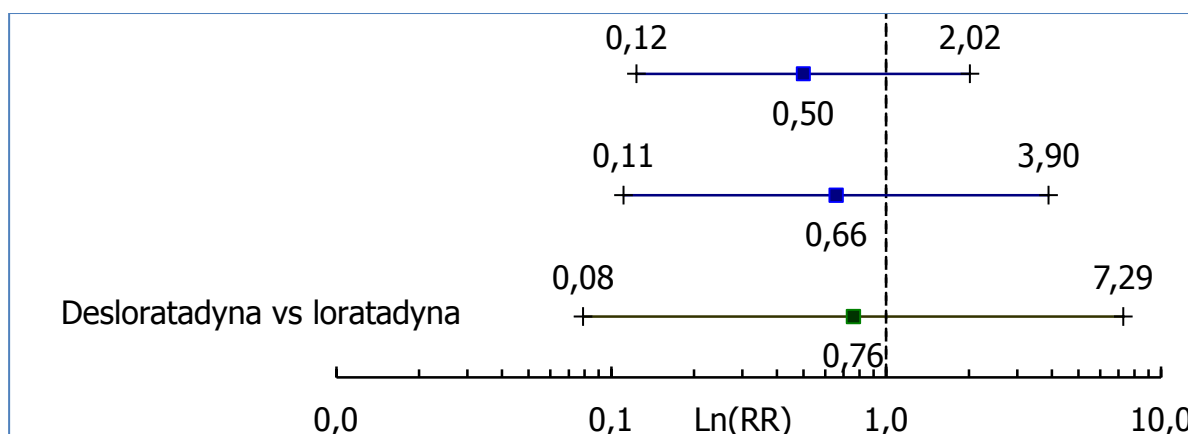
Wykres 5. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie senności w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



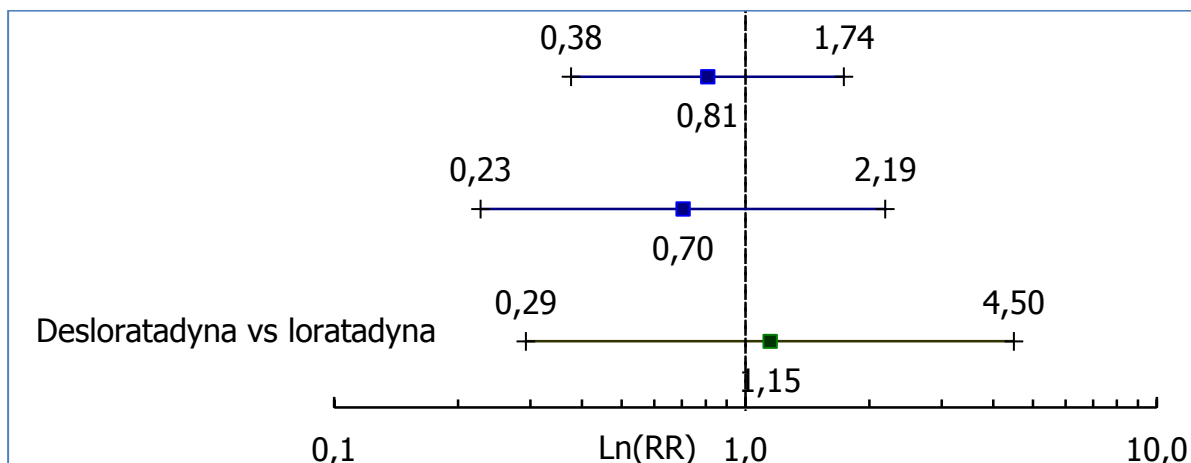
Wykres 6. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie suchości w jamie ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



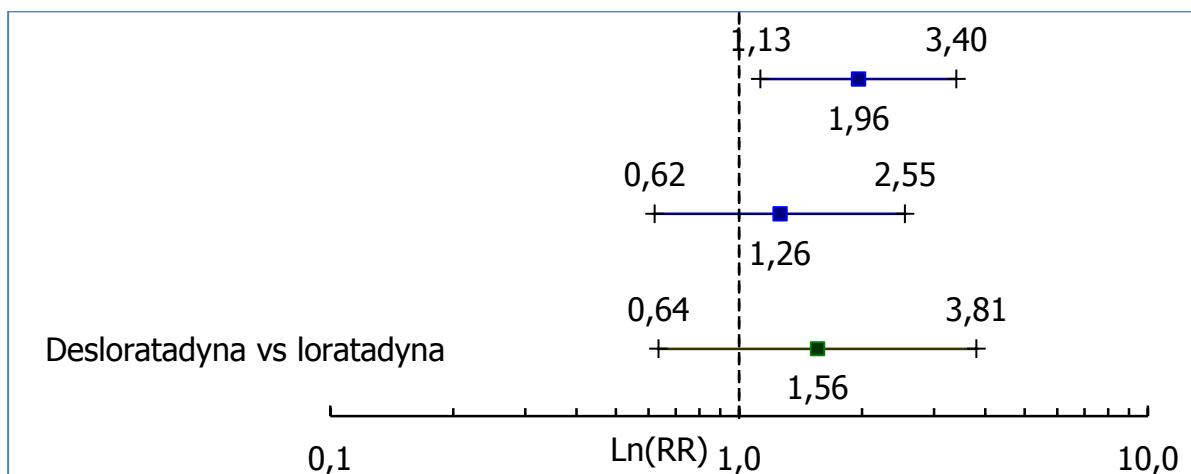
Wykres 7. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



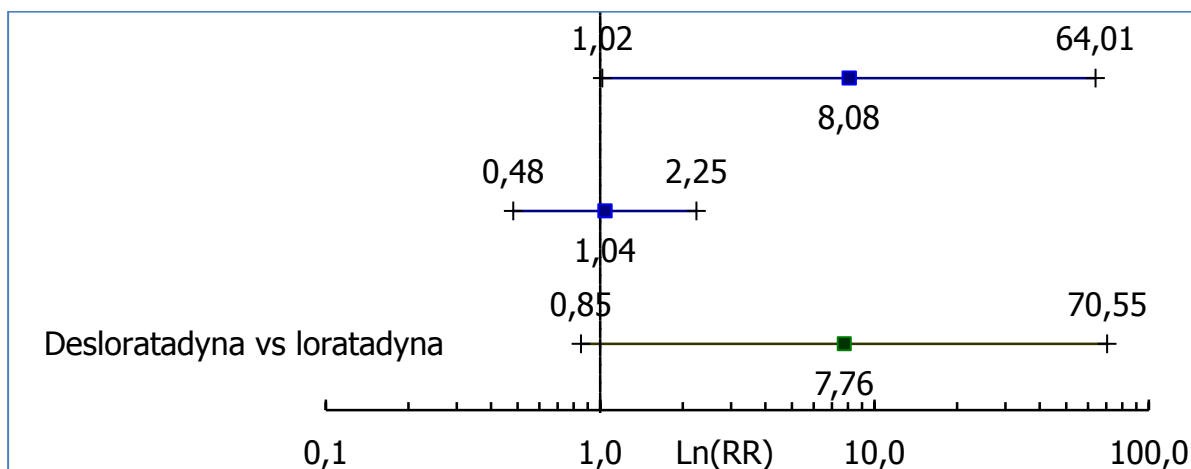
Wykres 8. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie nudności w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



Wykres 9. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

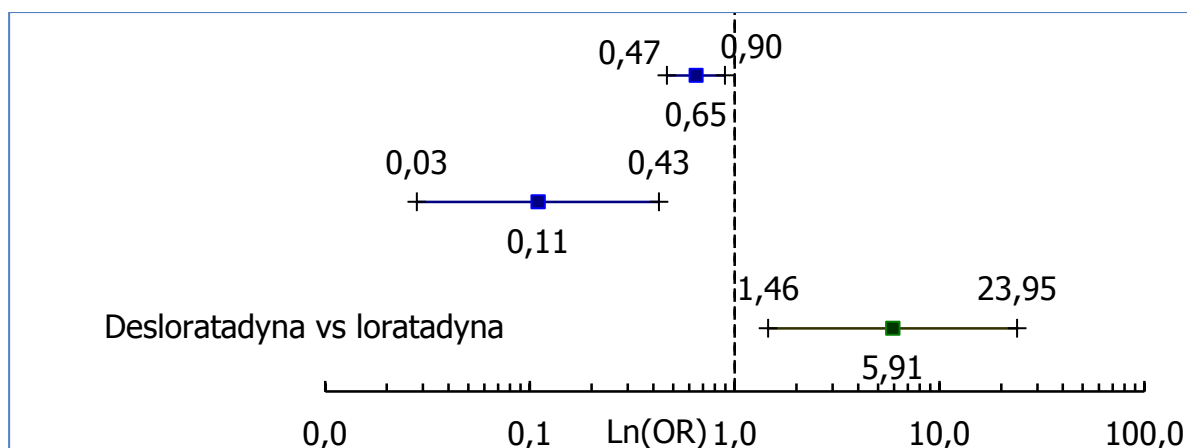


Wykres 10. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień.

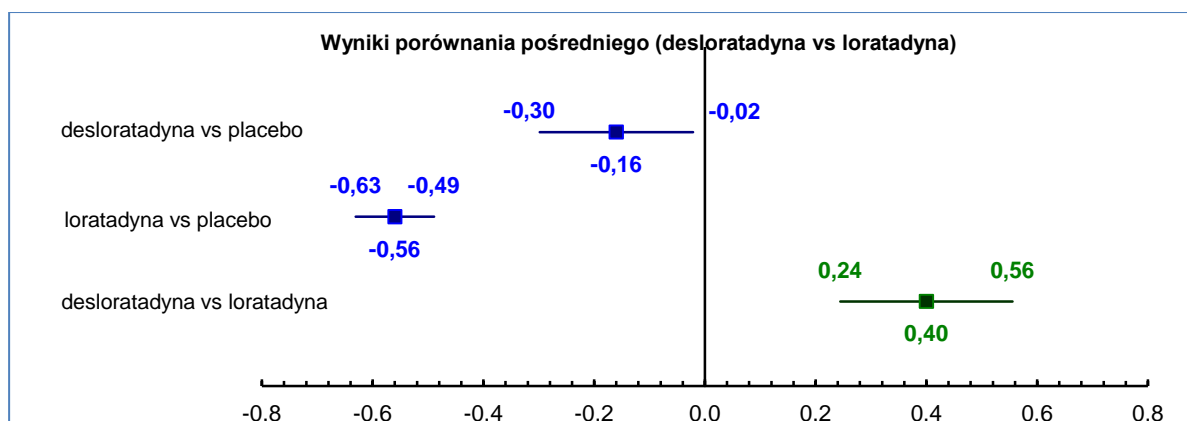


Wykres 11. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 1 tydzień.

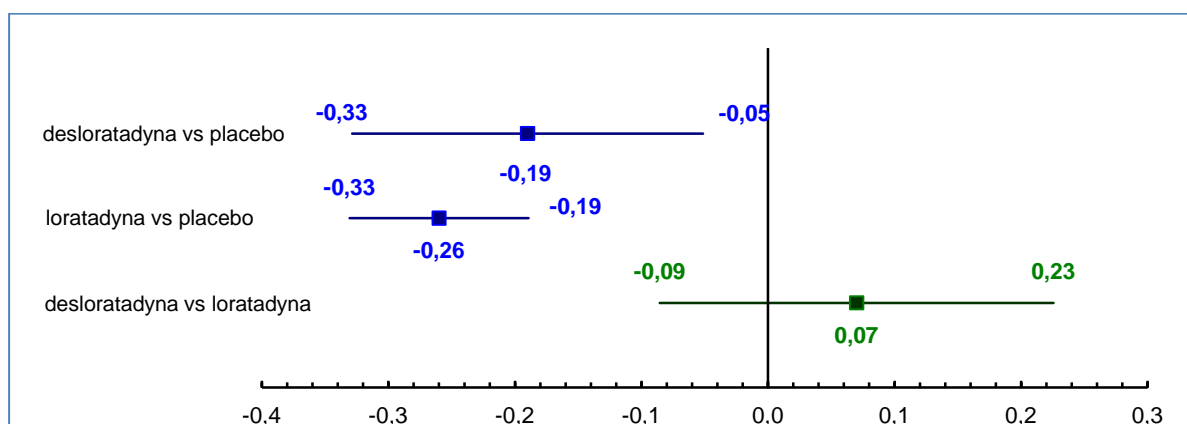
Łagodzenie objawów związanych z przewlekłym (całorocznym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.



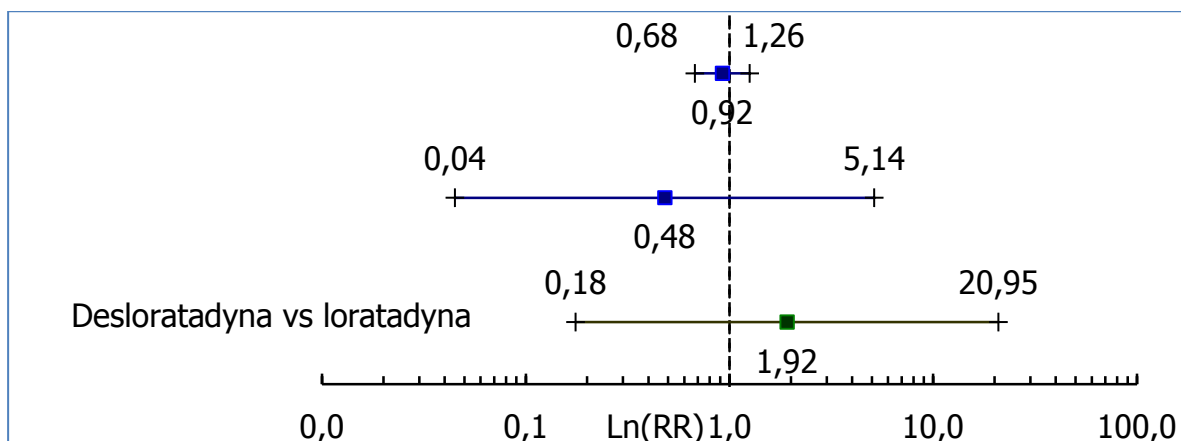
Wykres 12. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie.



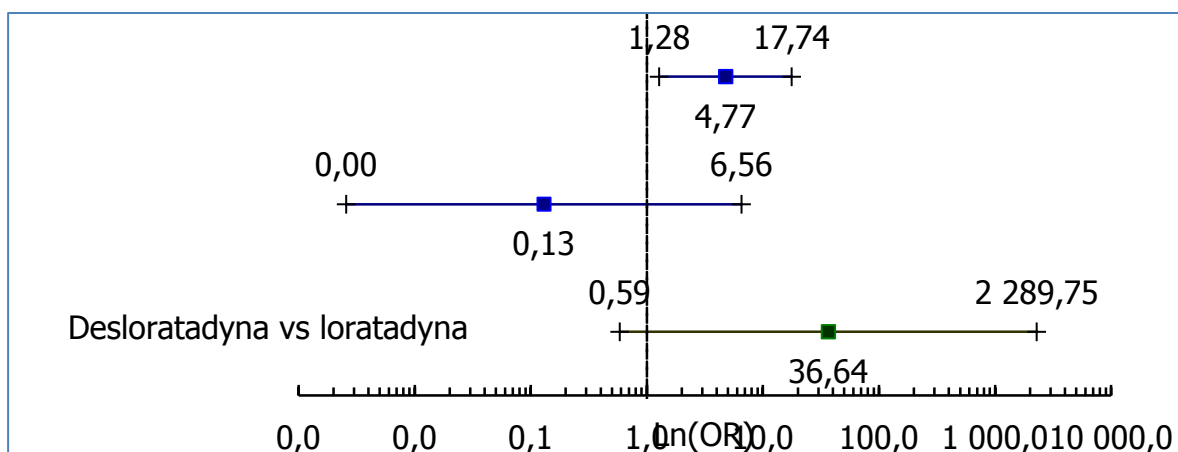
Wykres 13. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): zmiany nasilenia niedrożności nosa (oceniane w skali 4-stopniowej) w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie [33] vs [47].



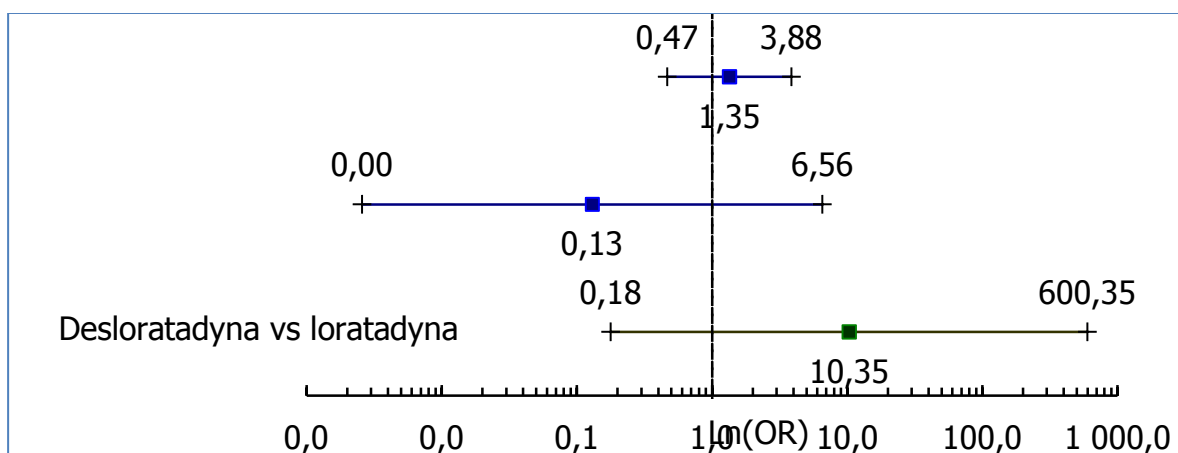
Wykres 14. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): zmiany nasilenia świądu nosa (oceniane w skali 4-stopniowej) w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie [33] vs [47].



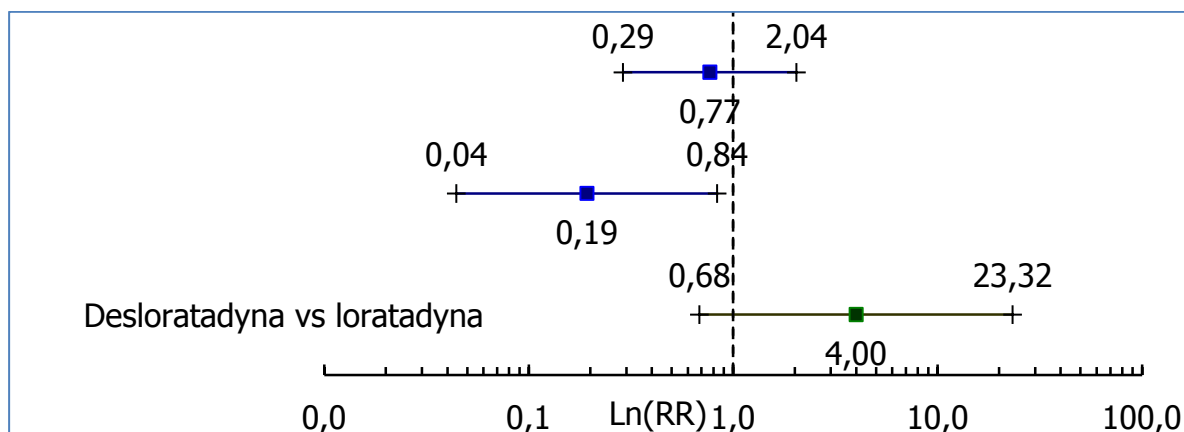
Wykres 15. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie.



Wykres 16. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie senności w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie.

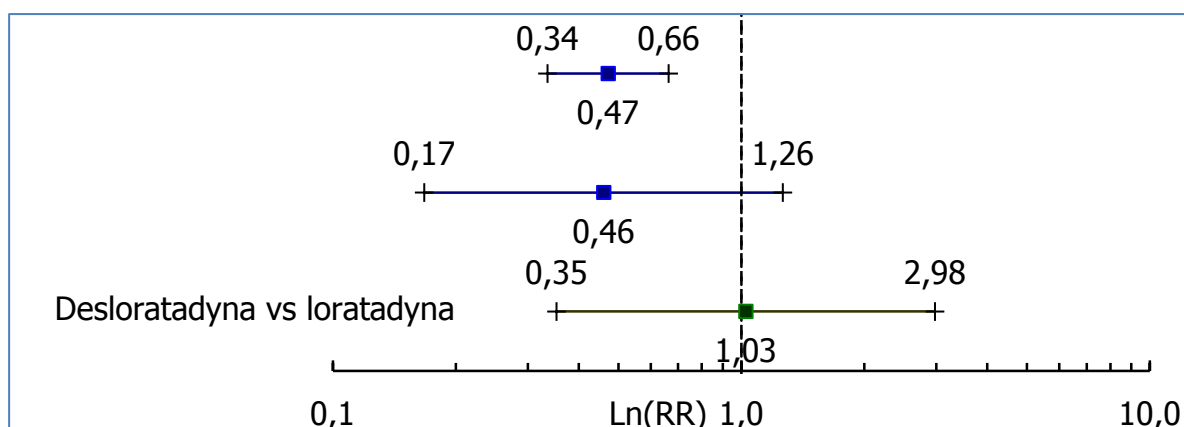


Wykres 17. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie suchości w jamie ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie.

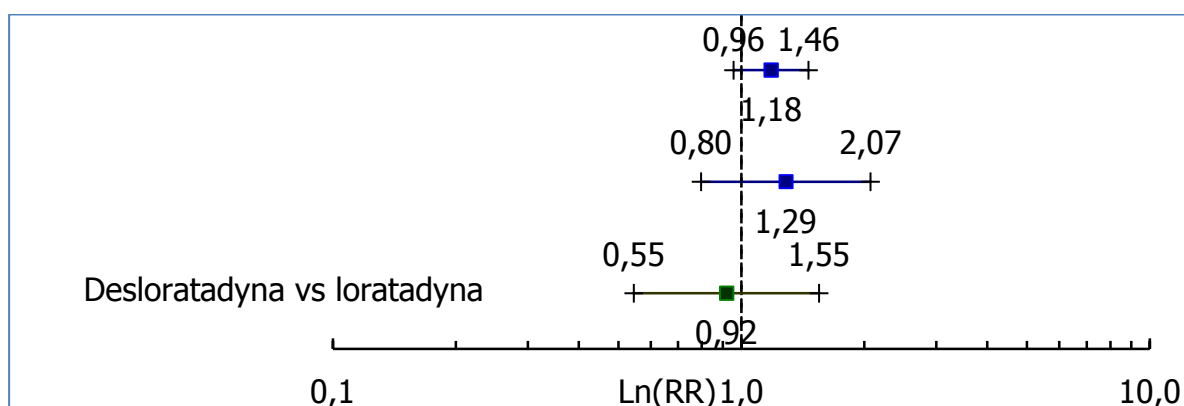


Wykres 18. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 3-4 tygodnie.

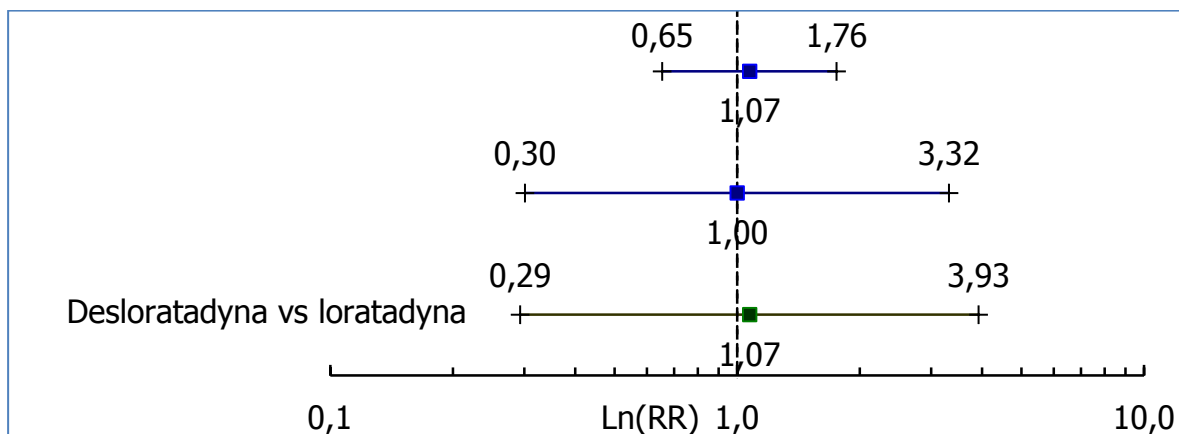
Łagodzenie objawów związanych z pokrzywką



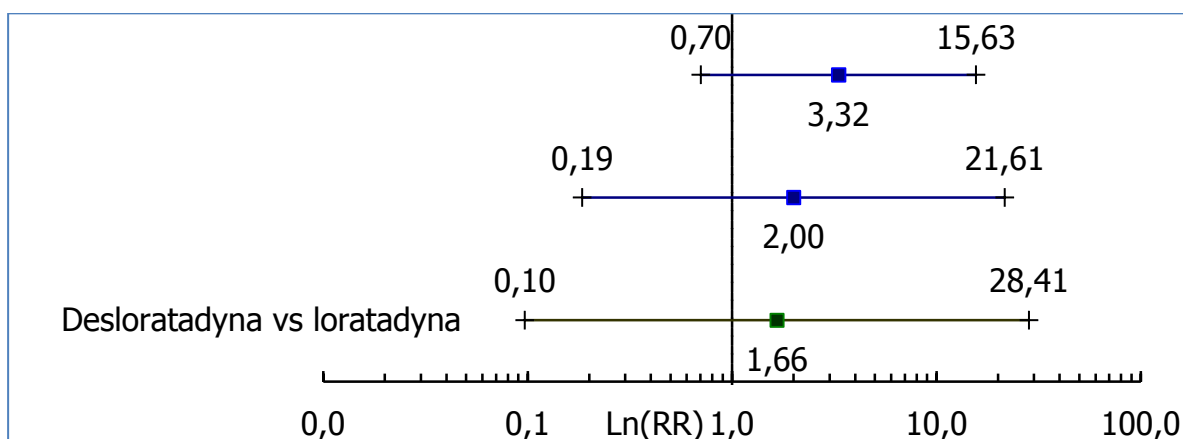
Wykres 19. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia/ niepowodzenia leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



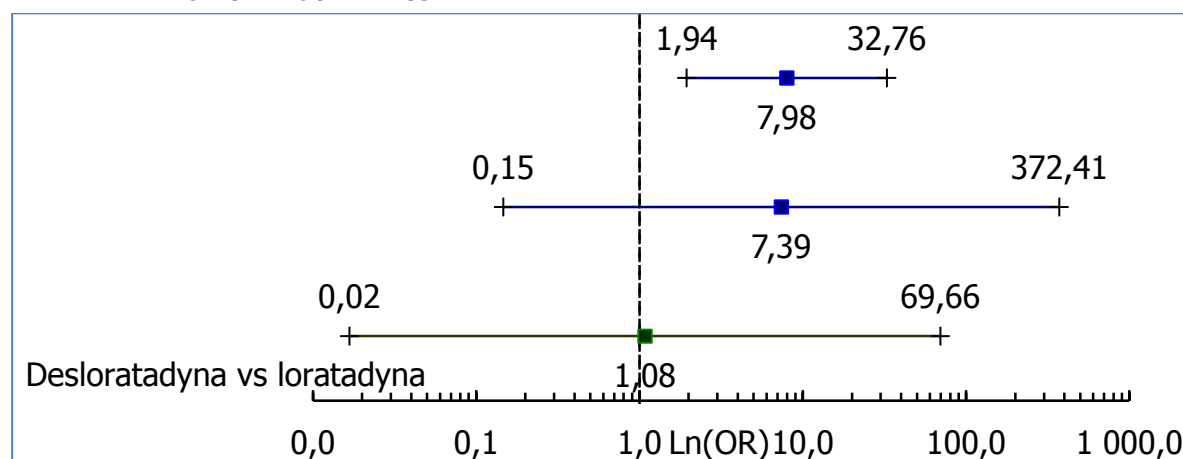
Wykres 20. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



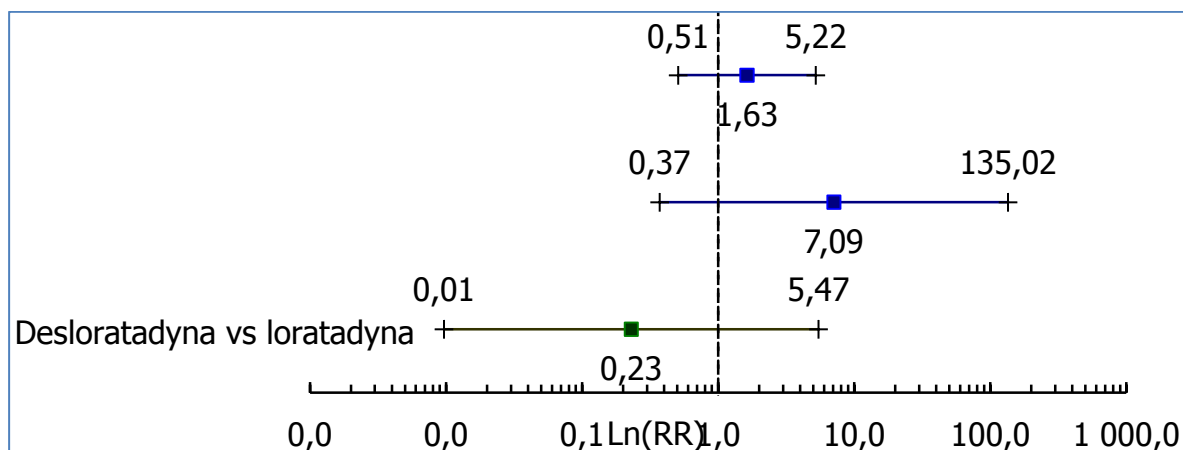
Wykres 21. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



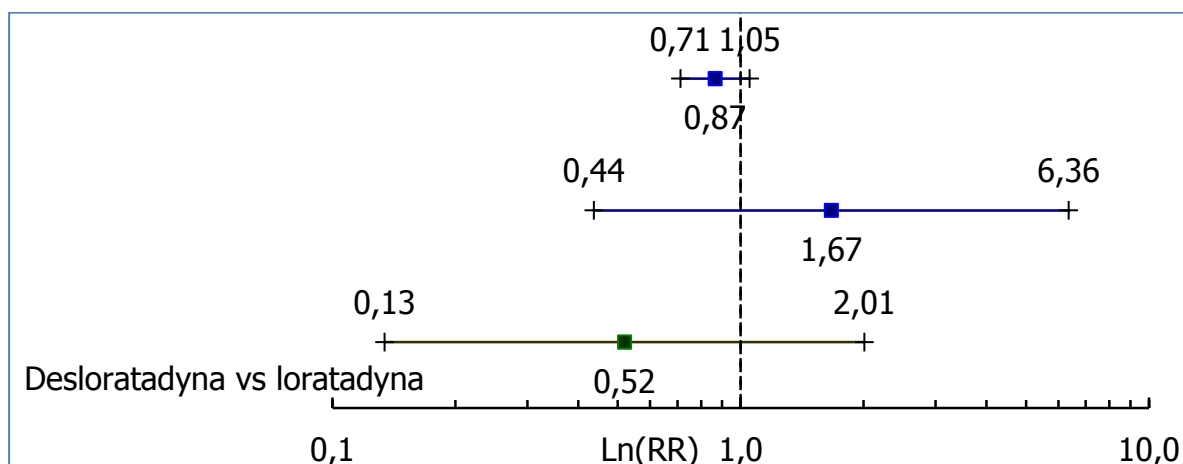
Wykres 22. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie nudności w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



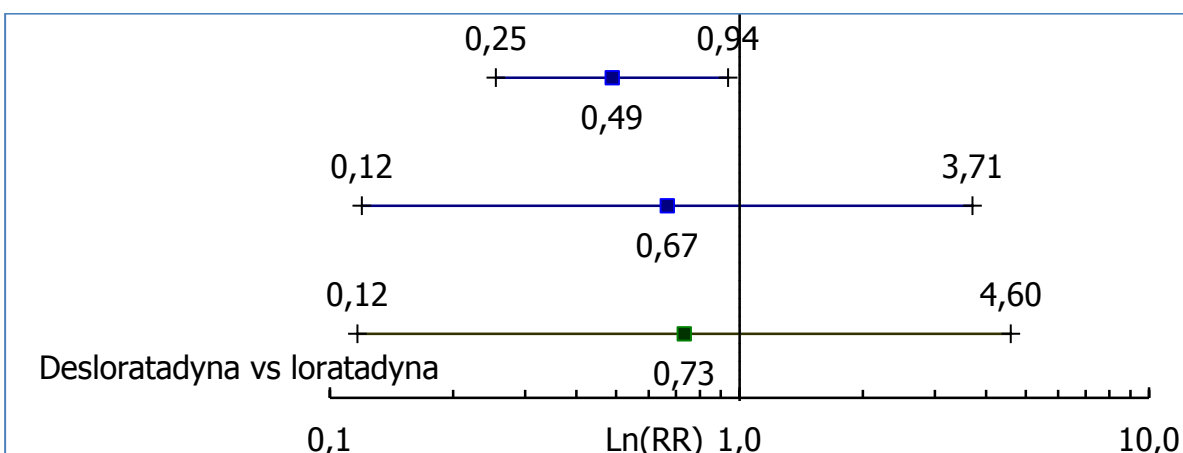
Wykres 23. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



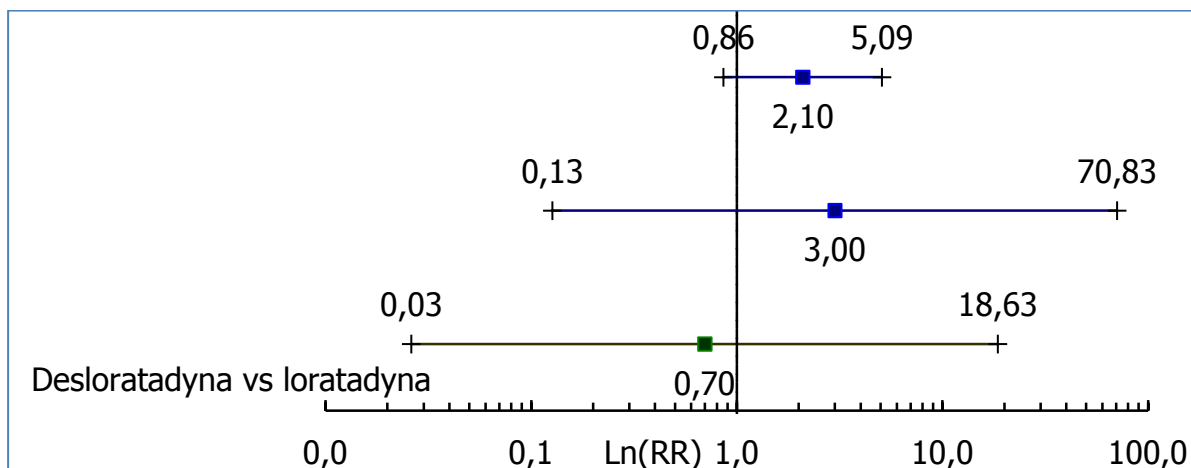
Wykres 24. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



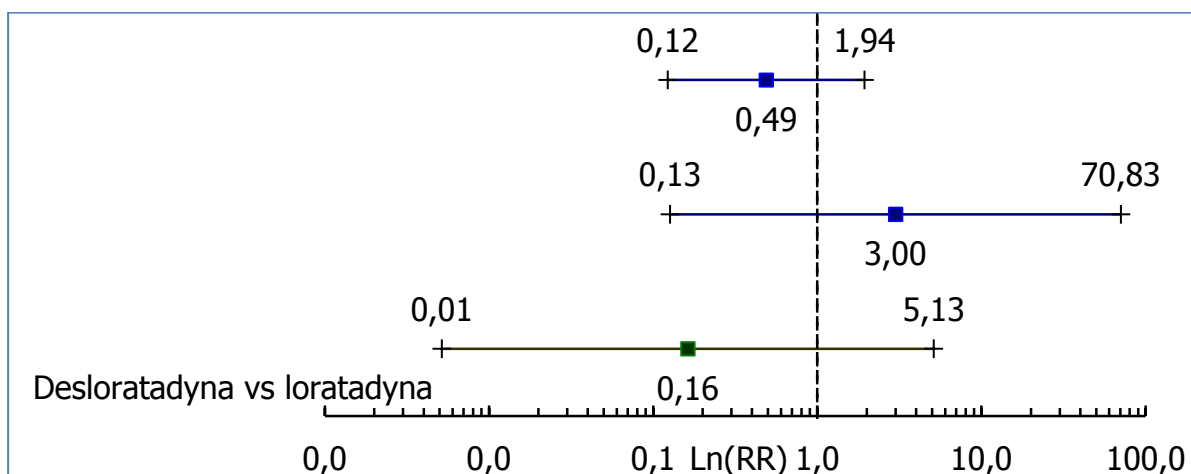
Wykres 25. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez lewocetyryzynę): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodni.



Wykres 26. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez lewocetyryzynę): wystąpienie senności w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodni.



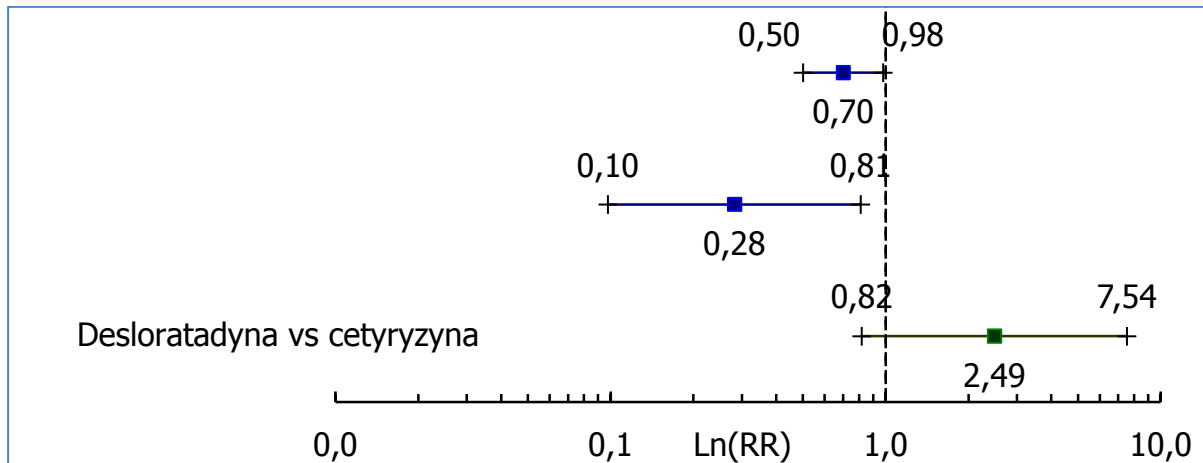
Wykres 27. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez lewocertyryzynę): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodni.



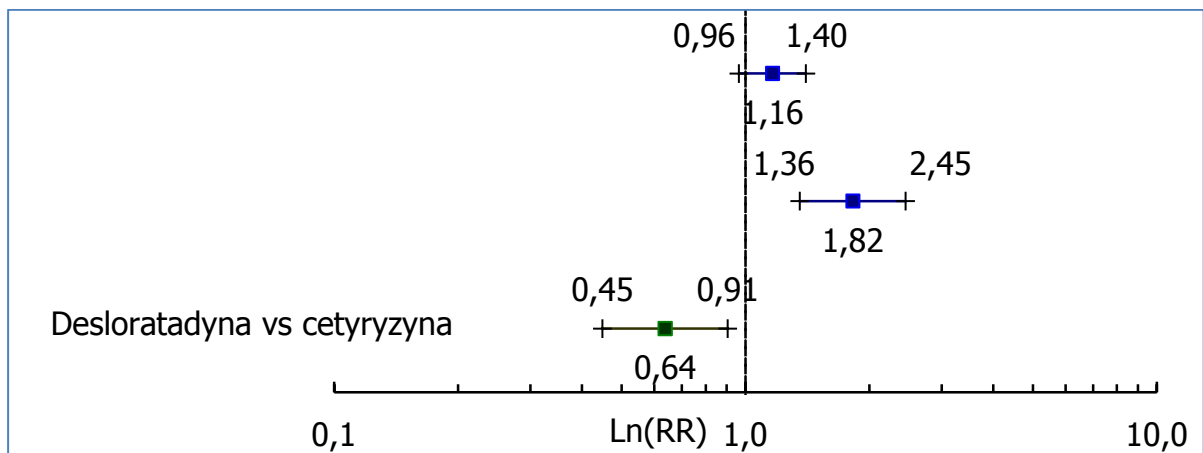
Wykres 28. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z loratadyną (przez lewocertyryzynę): wystąpienie suchości w jamie ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodni.

Pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny i cetyryzyny

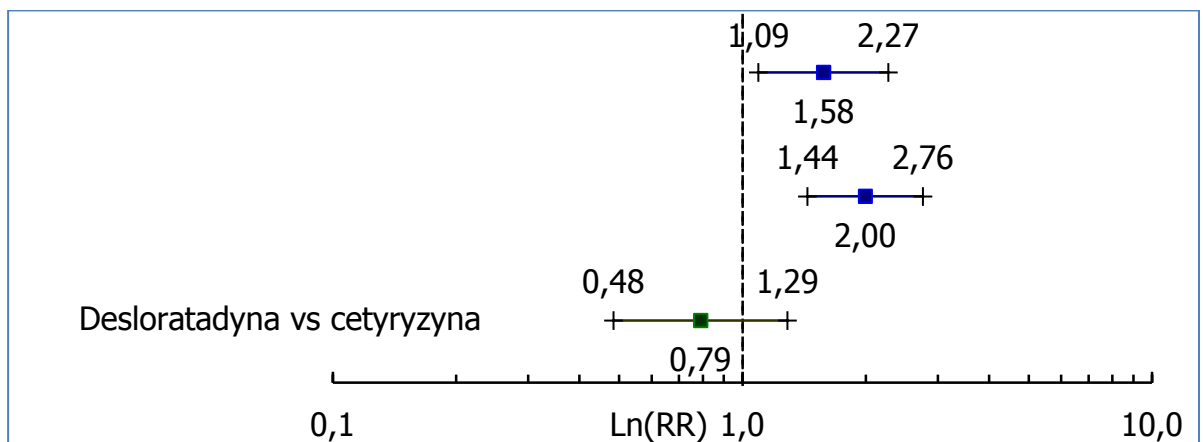
Łagodzenie objawów związanych z okresowym (sezonowym) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa



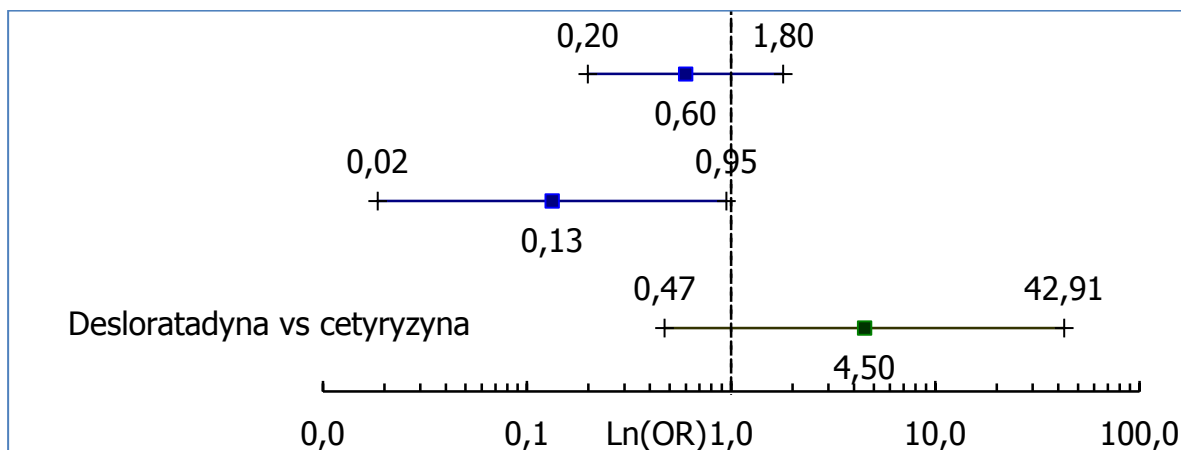
Wykres 29. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



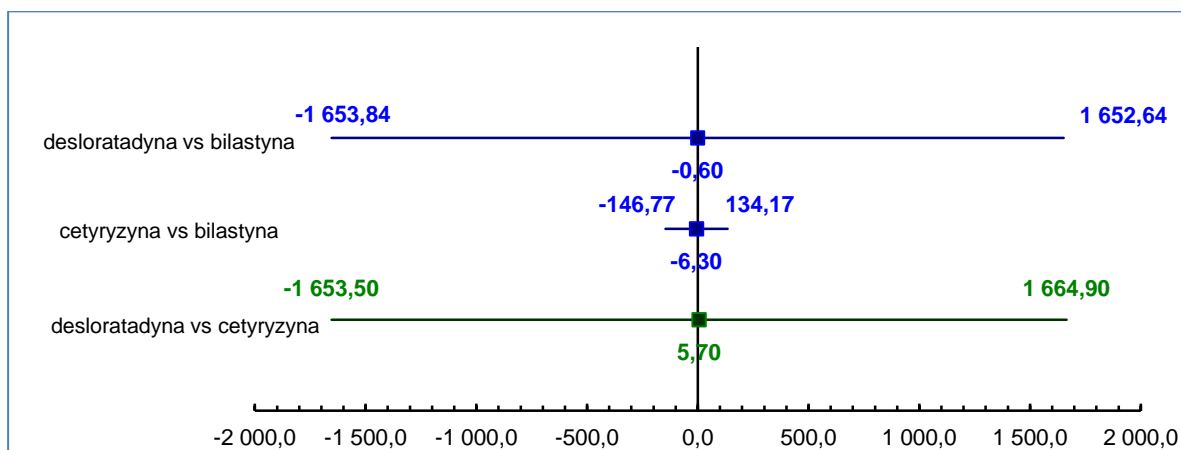
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): ogólna skuteczność leczenia w ocenie lekarzy (ustąpienie wszystkich lub większości objawów) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



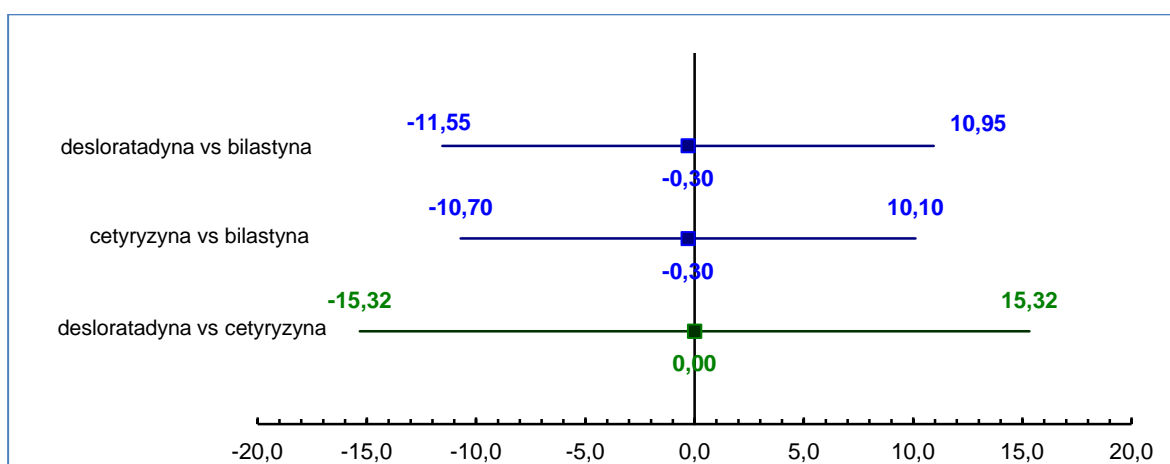
Wykres 31. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): ogólna skuteczność leczenia w ocenie pacjentów (ustąpienie wszystkich lub większości objawów) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



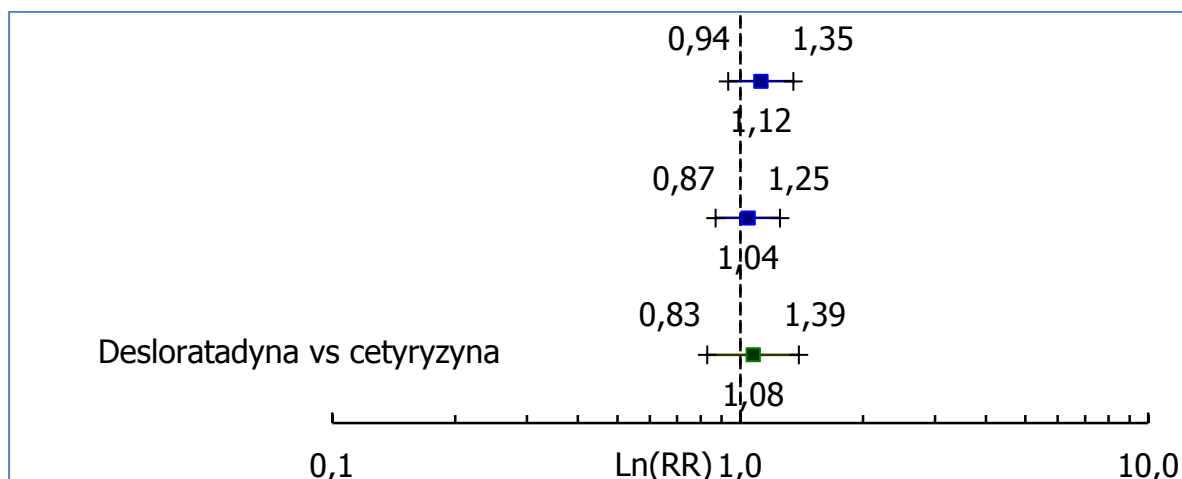
Wykres 32. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



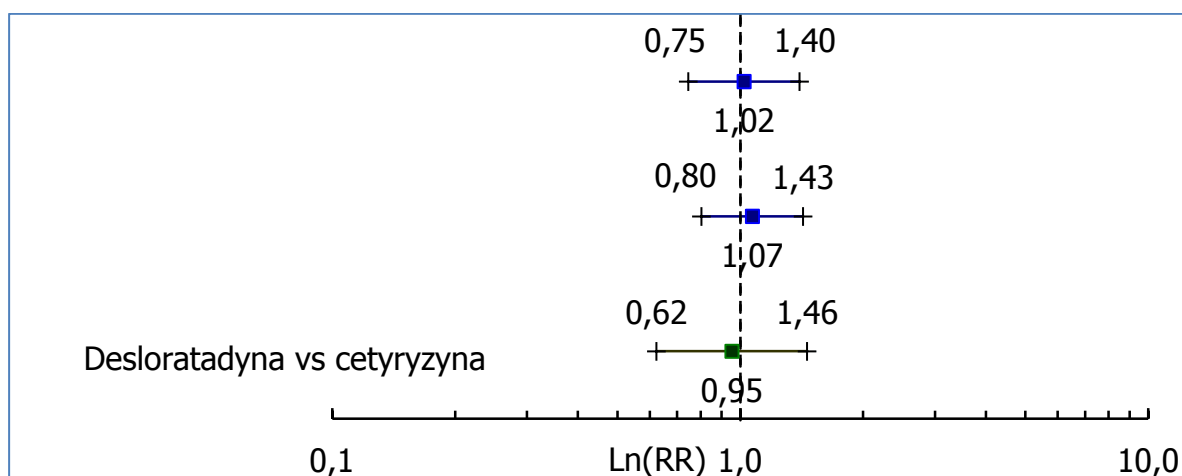
Wykres 33. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): zmiany nasienia łącznych objawów nosowych i ocznych (TSS) w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



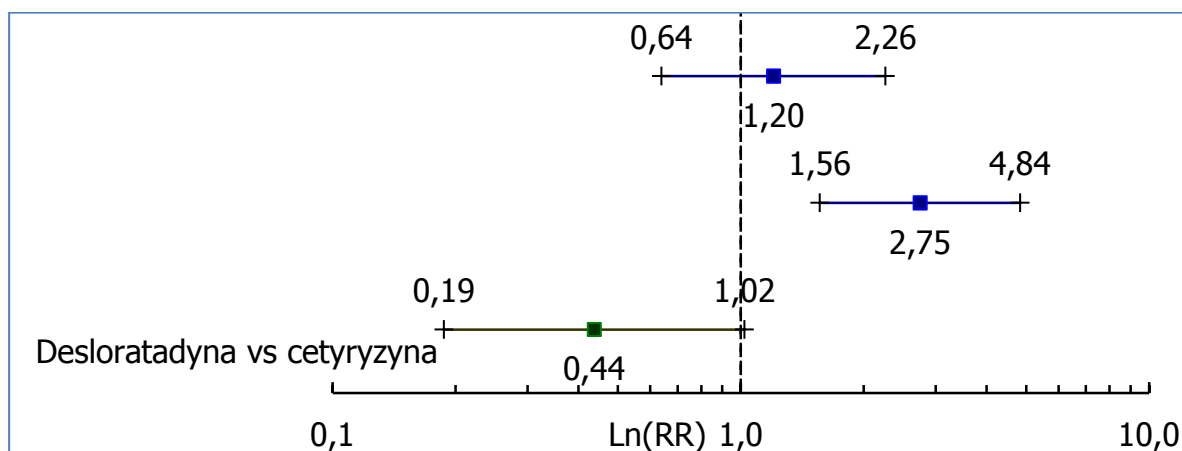
Wykres 34. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyna): ogólna efektywność leczenia oceniana za pomocą wskaźnika CGI w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



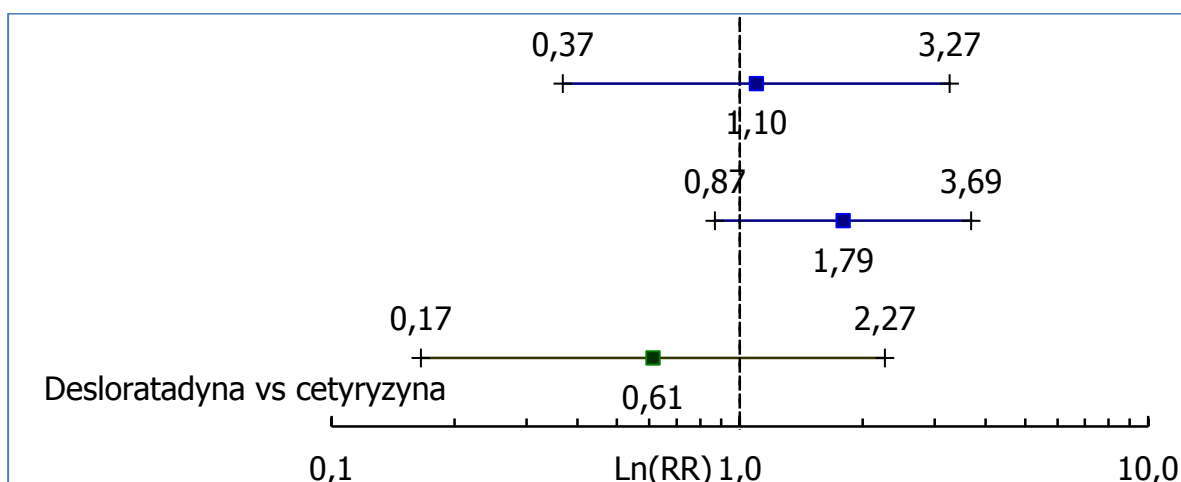
Wykres 35. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



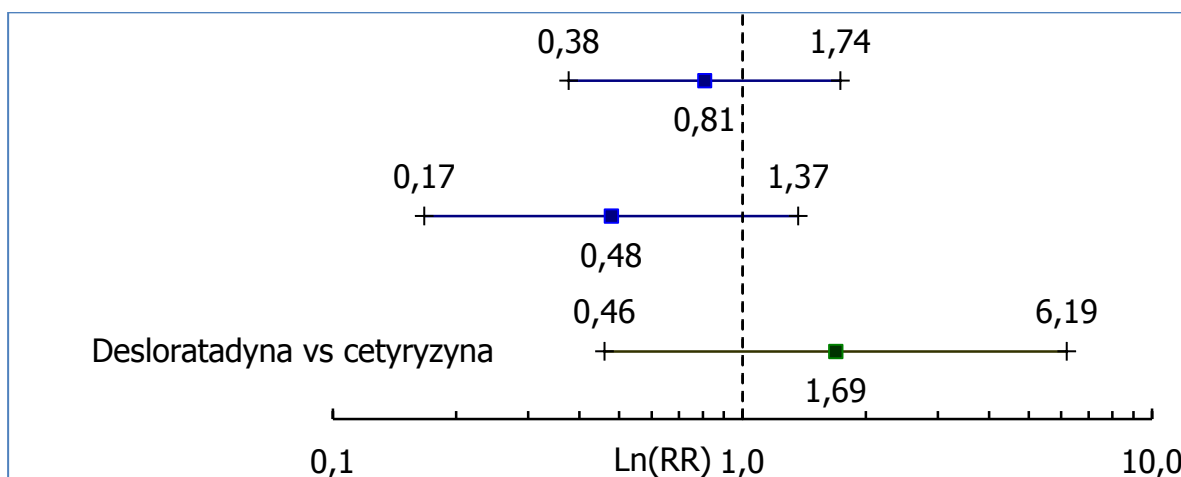
Wykres 36. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



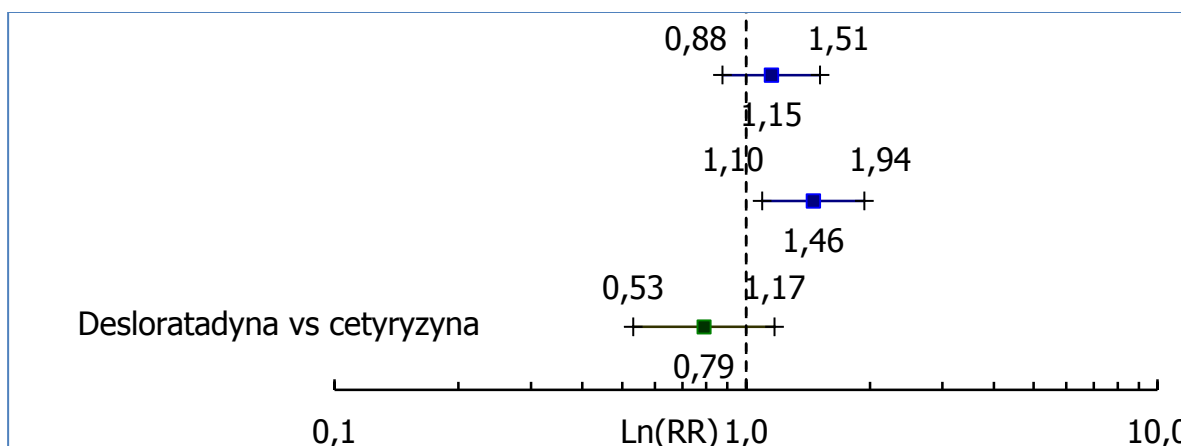
Wykres 37. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie senności w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



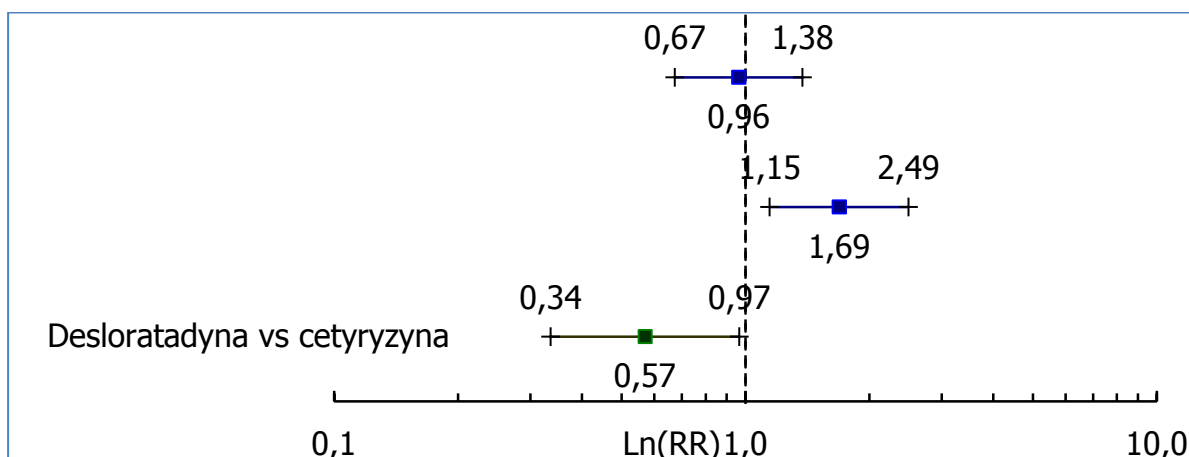
Wykres 38. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



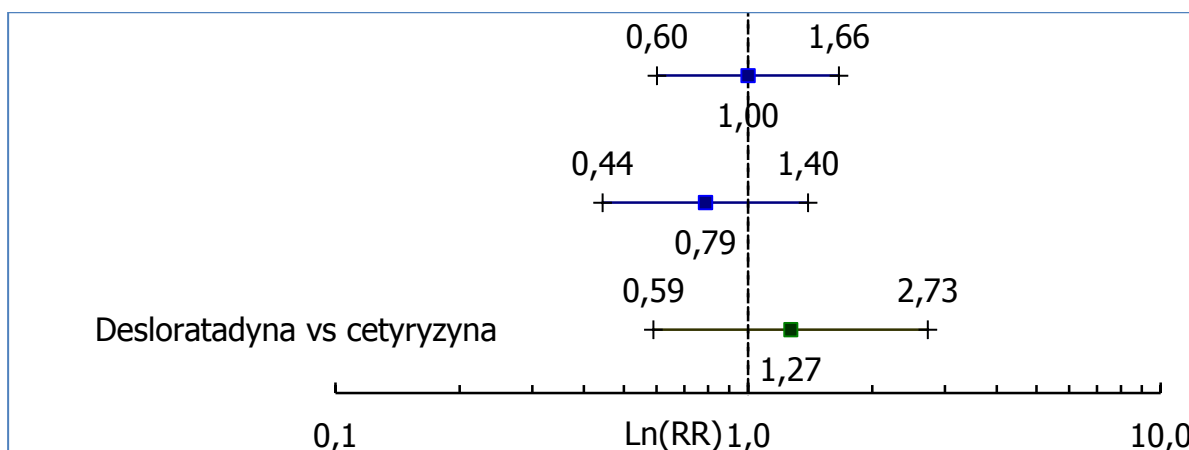
Wykres 39. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



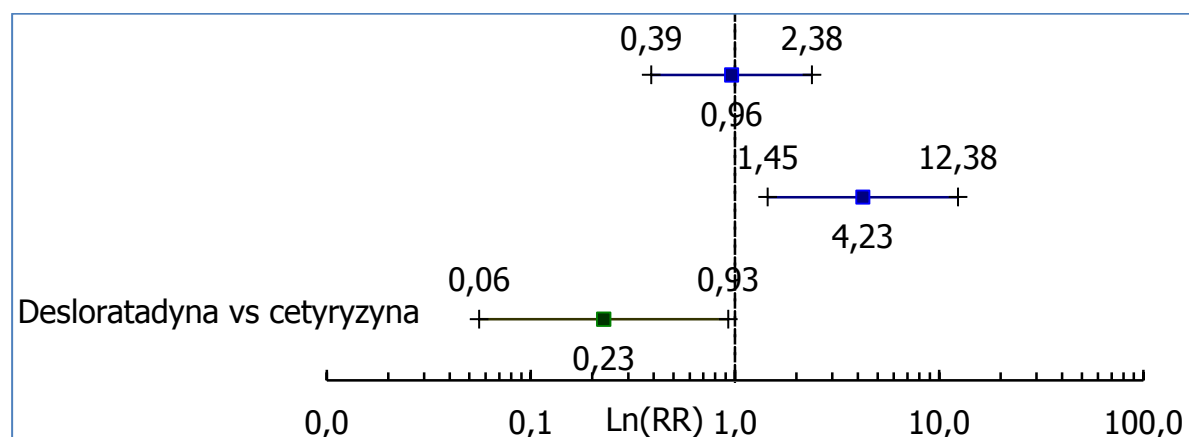
Wykres 40. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyną): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



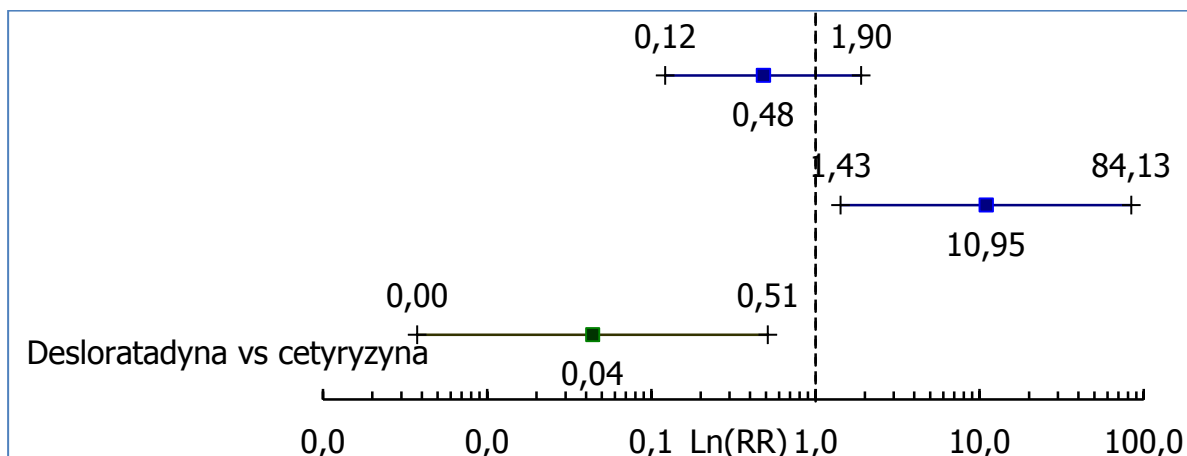
Wykres 41. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyną): wystąpienie działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



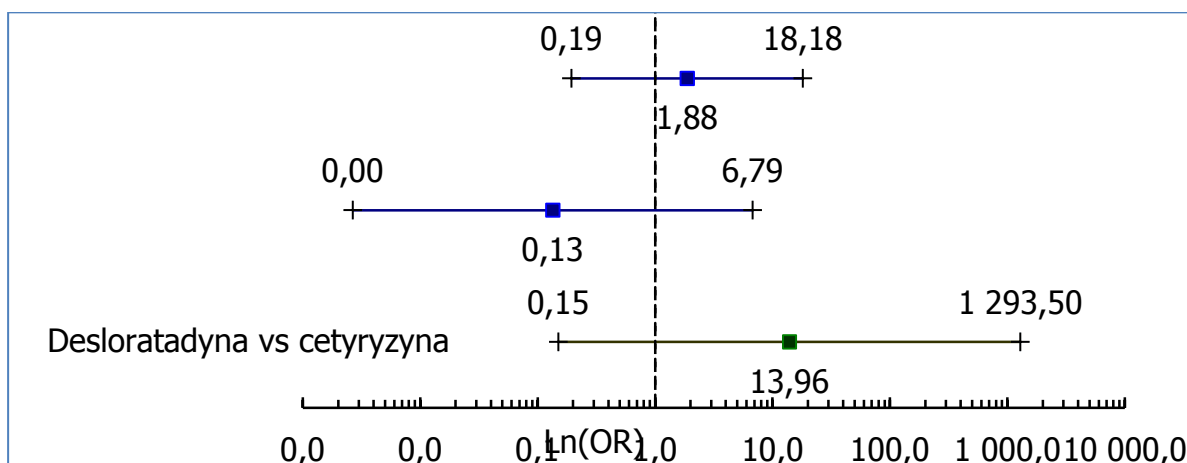
Wykres 42. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyną): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



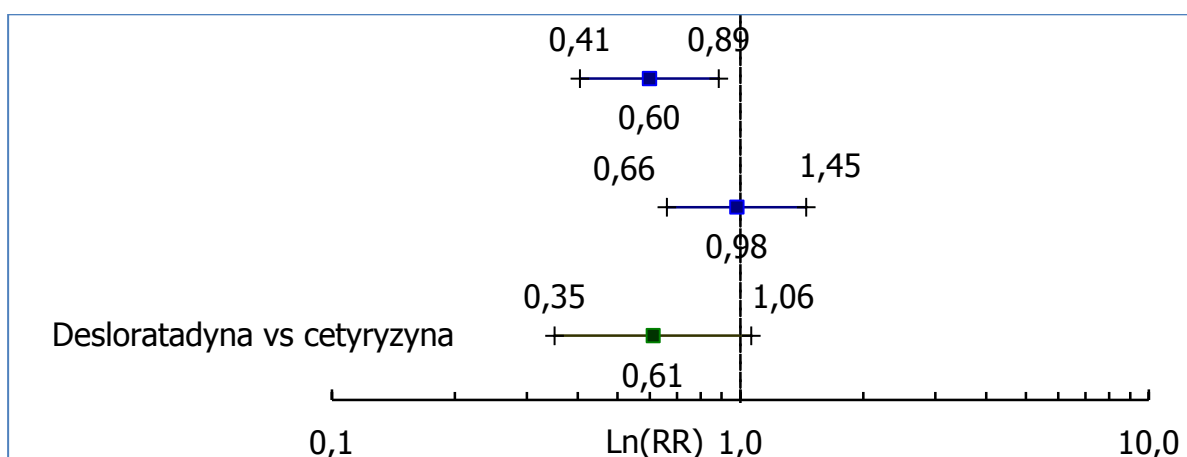
Wykres 43. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyną): wystąpienie senności w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



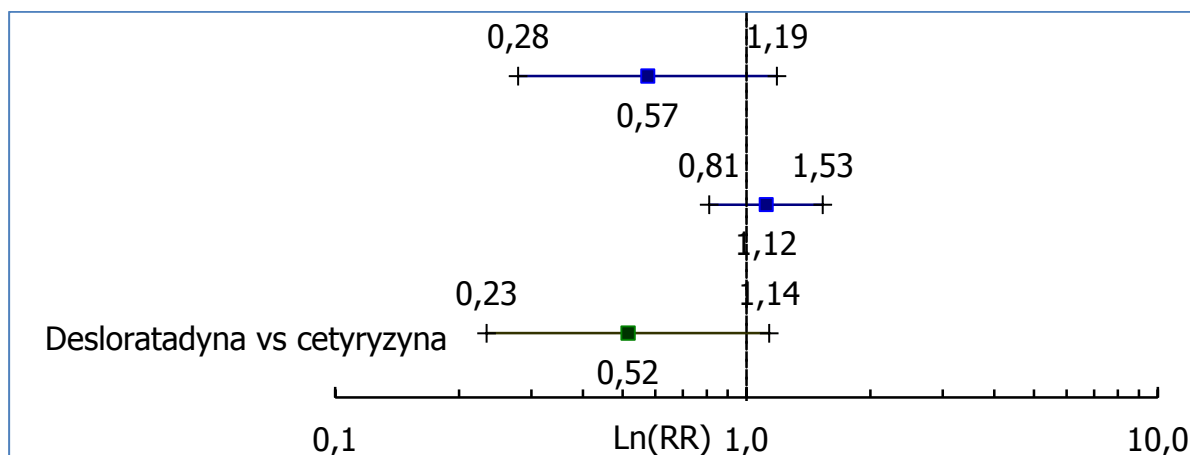
Wykres 44. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyną): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.



Wykres 45. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez bilastyną): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

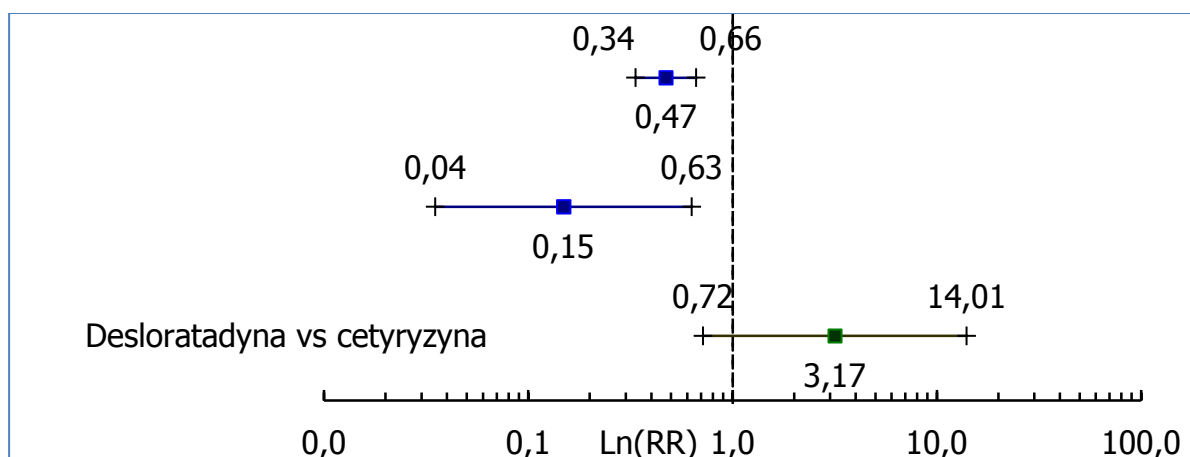


Wykres 46. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez feksofenadynę): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

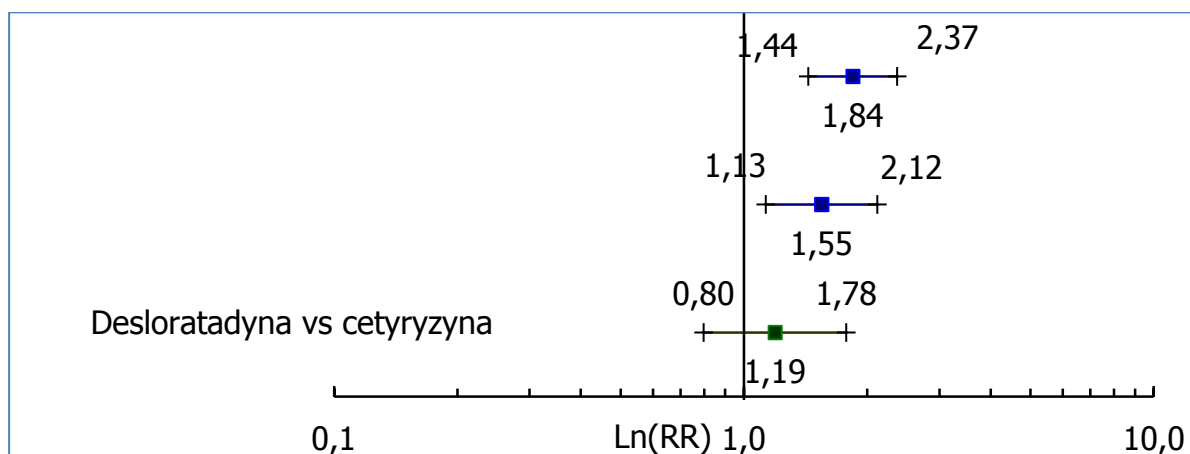


Wykres 47. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez feksofenadynę): wystąpienie działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

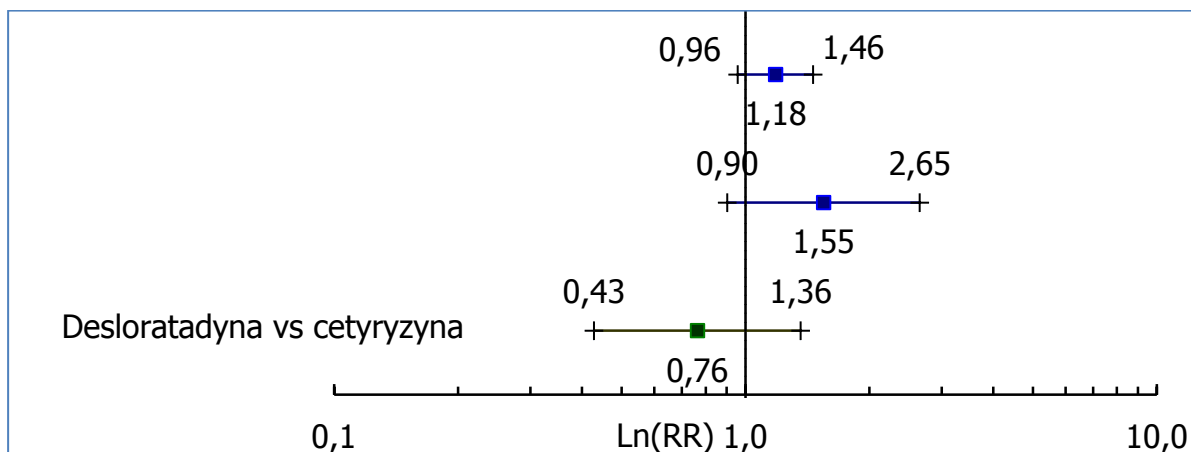
Łagodzenie objawów związanych z pokrzywką



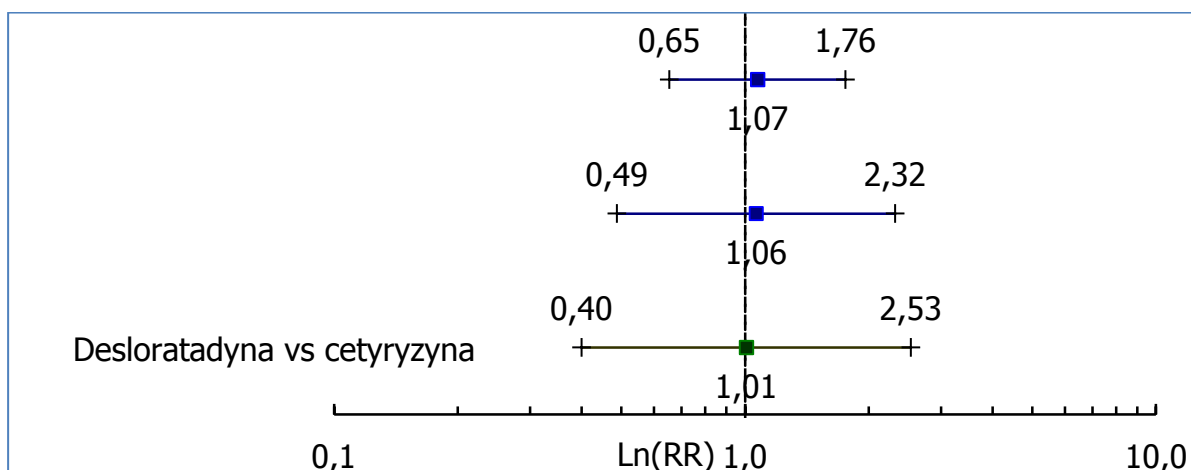
Wykres 48. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ niepowodzenia leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



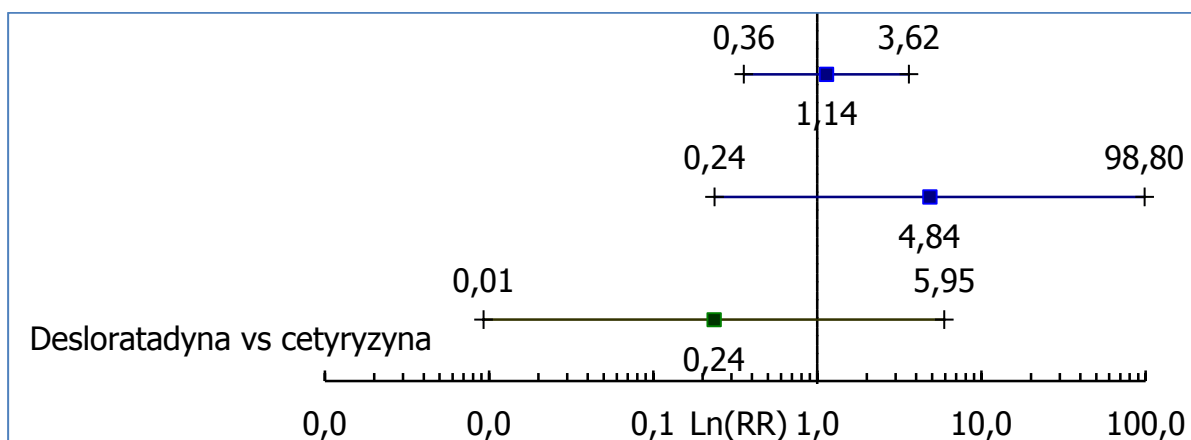
Wykres 49. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): poprawa w ocenie lekarzy (ustąpienie ogólnych objawów pokrzywki) w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



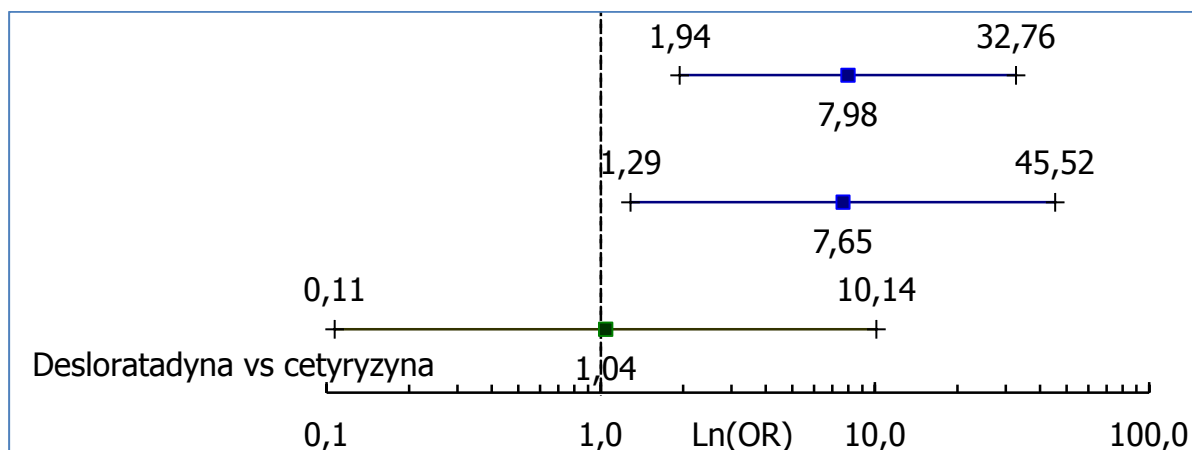
Wykres 50. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



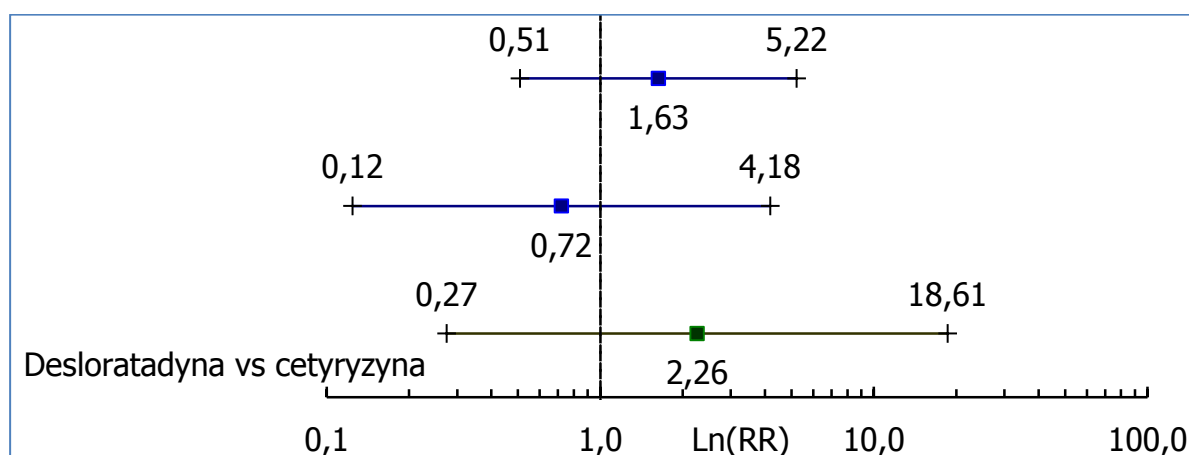
Wykres 51. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie bólów głowy w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



Wykres 52. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie suchości w jamie ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



Wykres 53. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): wystąpienie zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.



Wykres 54. Wynik porównania pośredniego desloratadyny z cetyryzyną (przez placebo): rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4-6 tygodni.

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

Tabela 202. Kwestionariusz RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) dotyczący oceny jakości życia pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (zakres: 0 – 6).

nr.	Pytanie	Stopień wpływu objawów na każdą z domen: od 0 do 6.
1	Codzienna aktywność	0 – brak 1 – minimalny 2 – nieznaczny 3 – umiarkowany 4 – uciążliwy 5 – bardzo uciążliwy 6 – maksymalnie uciążliwy
2	Jakość snu	
3	Problemy praktyczne	
4	Ogólne objawy	
5	Objawy nosowych	
6	Objawy oczne	
7	Problemy emocjonalne	

Tabela 203. Kwestionariusz DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) dotyczący oceny jakości życia pacjentów z chorobami dermatologicznymi (zakres: 0 – 3; suma: od 0 do 30).

nr.	Pytanie	Stopień wpływu objawów na każdą z domen: od 0 do 3.
1	Odczuwanie swędzenia, bolesności, pieczenia lub mrowienia skóry	0 – minimalny 1 – nieznaczny 2 – umiarkowany 3 – maksymalny
2	Stopień zakłopotania/zażenowania stanem skóry	
3	Wpływ dolegliwości na wykonywanie prac domowych, robienie zakupów itp.	
4	Wpływ dolegliwości skórnych na ubiór	
5	Wpływ dolegliwości na życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu	
6	Wpływ dolegliwości na uprawianie sportów	
7	Wpływ dolegliwości na pracę lub naukę	
8	Wpływ dolegliwości na kontakty z partnerem, przyjaciółmi lub rodziną	
9	Wpływ dolegliwości na życie seksualne	
10	Wpływ problemów związanych z leczeniem dolegliwości skórnych na codzienne funkcjonowanie	

Kwestionariusz VQ-Dermato obejmujący 28 pytań jest narzędziem oceny jakości życia pacjentów z przewlekłymi schorzeniami dermatologicznymi analogicznym do skali DLQI i dostosowanym do warunków francuskich.

Tabela 204. Kwestionariusz CU-Q2oL (ang. *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*) dotyczący oceny jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką (składa się z 23 pytań, które pozwalają określić 6 domen).

nr.	Oceniana domena
1	Obecność i nasilenie świądu
2	Obecność i nasilenie obrzęku
3	Zakłócenia aktywności dziennej
4	Problemy ze snem
5	Poczucie ograniczenia funkcjonowania psychofizycznego, społecznego i emocjonalnego
6	Ocena wyglądu skóry

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



Tabela 205. Kwestionariusz SF-36 (ang. *Short Form Health Survey*) dotyczący oceny jakości życia pacjentów (składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 domen).

nr.	Oceniana domena
1	Funkcjonowanie fizyczne
2	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego
3	Dolegliwości bólowe,
4	Ogólne poczucie zdrowia/ ogólna ocena stanu zdrowia
5	Witalność
6	Funkcjonowanie społeczne
7	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,
8	Poczucie zdrowia psychicznego.

Tabela 206. Ocena stopnia nasilenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką (zakres: 0 – 3; suma ocen nasilenia poszczególnych objawów stanowi wskaźnik TSS* (ang. *Total Symptom Score*)).

Oceniane objawy w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki	Ocena stopnia nasilenia poszczególnych objawów
świąd nosa, niedrożność nosa, kichanie, wyciek wydzieliny; świąd/pieczenie oczu, zaczerwienienie oczu, łzawienie oczu; świąd podniebienia, świąd gardła, świąd ucha	0 – brak objawów 1 – łagodne nasilenie (objawy zauważalne ale łatwo tolerowane) 2 – umiarkowane nasilenie (objawy obecne i odczuwalne ale znośne) 3 – ciężkie nasilenie (objawy trudne do zniesienia, powodujące zaburzenia codziennej aktywności i/lub snu) opcjonalnie: od 0 (brak objawów) do 4 lub 5 (bardzo ciężkie nasilenie objawów powodujące ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu)
świąd skóry	
natężenie kichania	0-5 – od 0 do 5 kichnięć 6 – 6-7 kichnięć 7 – 10-15 kichnięć 8 – >15 kichnięć
niedrożność nosa	0 – swobodny przepływ powietrza przez nozdrza 4 – blokada nosa, brak możliwości przepływu powietrza przez nozdrza
liczba bąbli pokrzywkowych	0 – brak bąbli 1 – 1-6 bąbli 2 – 7-12 bąbli 3 – >12 bąbli
wielkość bąbli pokrzywkowych	0 – brak 1 – ≤1 cm 2 – 1-5 cm 3 – ≥5 cm

* parameter TSS może obejmować różne, wybrane objawy (w zależności od badania; ponadto w badaniu [2] zostało on określony jako MSC, ang. *Major Symptom Complex*). Parametr rTSS (ang. *reflective Total Symptom Score*) określa ocenę nasilenia określonych objawów występujących w czasie poprzedzających 12 lub 24 godzin.

Tabela 207. Ocena ogólnej skuteczności zastosowanego leczenia (w zależności od badania klinicznego skala ta mogła zawierać punktację także od 0 do 5 lub od 0 do 6).

Ocena ogólnej/globalnej skuteczności leczenia
0 – całkowita poprawa (ustąpienie wszystkich objawów) 1 – widoczna poprawa (ustąpienie większości objawów, nieuciążliwe nasilenie objawów nadal utrzymujących się) 2 – umiarkowana poprawa (ustąpienie części objawów, a objawy nadal utrzymujące się mogą być uciążliwe) 3 – nieznaczna poprawa (nieznaczne zmniejszenie nasilenia istniejących objawów) 4 – brak poprawy (nasilenie objawów nie uległo zmniejszeniu lub wręcz uległo pogorszeniu) opcjonalnie: 5 lub 6 – ciężkie pogorszenie objawów

Wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale; VAS*) służyła jako metoda oceny zmiennej subiektywnej cechy analizowanej w badaniach tj. nasilenia objawów nosowych, ocznych lub skórnych, a także ogólnej oceny stanu zdrowia pacjenta. Skala ta przybierała wartości od 0 do 10, gdzie: 0 oznaczało brak cechy (objawów), natomiast 10 – maksymalne nasilenie ocenianej cechy.

18.13. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 208. Ocena jakości danych z badania [1].

Rodzaj badań: jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym; typu IIA	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: podano opis metody randomizacji i zamaskowania.	
Komentarz: w badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, a jedynie surogaty, zastosowano pojedyncze dawki leków, a okres obserwacji wynosił 24 godziny po podaniu pojedynczych dawek leków.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg vs lewocetyryzyna 5 mg)	
Zmiany nasilenia łącznych objawów nosowych w czasie 24 godzin od podania pojedynczej dawki leku (rTSS)	*WMD=0,13 (95% CI: -0,79; 1,05), p>0,05
Zmiany nasilenia niedrożności nosa w czasie 24 godzin od podania leków	na, ^p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	nie raportowano

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

W odniesieniu do jednoośrodkowego badania klinicznego [1] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pojedynczych dawek desloratadyny i lewocetyryzyny jakoś przedstawionych wyników określono jako średnią, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony również jako średni (klasa B poziomu dowodów ze względu na przeprowadzenie badania w jednym ośrodku klinicznym).

Tabela 209. Ocena jakości danych z badania [2].

Rodzaj badań: jednoośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: podano opis metody zamaskowania, brak opisu metody randomizacji.	
Komentarz: w badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, a jedynie surogaty, zastosowano pojedyncze dawki leków i jednocześnie - kontrolowaną ekspozycją na działanie alergenów, okres obserwacji wynosił 2 dni po podaniu pojedynczych dawek leków.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg vs lewocetyryzyna 5 mg)	
Redukcja nasilenia łącznych objawów nosowych i nienosowych w czasie ekspozycji na alergen) w okresie: 10 am - 3 pm w dniu 1. (MSC)	^MD= -1,87 (95% CI: -3,00; -0,73), p<0,05
Redukcja nasilenia łącznych objawów nosowych i nienosowych (w czasie ekspozycji na alergen) w okresie: 8:30 - 10 am w dniu 2. (MSC)	^MD= -1,37 (95% CI: -2,47; -0,27), p<0,05
Redukcja nasilenia łącznych objawów nosowych i nienosowych (w czasie ekspozycji na alergen) w okresie: 10 am - 2:30 pm w dniu 2. (MSC)	^MD= -1,68 (95% CI: -2,95; -0,41), p<0,05
Ocena ogólnej satysfakcji pacjentów z efektów leczenia	na, ^p>0,05
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 5 mg vs lewocetyryzyna 5 mg)	
Działania niepożądane, łącznie	*RR=1,16 (95% CI: 0,90; 1,51), p>0,05
Podrażnienie oczu	*Peto OR=0,135 (95% CI: 0,008; 2,174), p>0,05
Niestrawność	*Peto OR=7,55 (95% CI: 0,78; 73,18), p>0,05

Nudności	*RR=0,34 (95% CI: 0,05; 2,31), p>0,05
Ból gardła i krtani	*Peto OR=7,61 (95% CI: 1,06; 54,57), p>0,05
Zmęczenie	*RR=2,35 (95% CI: 0,68; 8,22), p>0,05
Alergia sezonowa	*RR=0,81 (95% CI: 0,24; 2,72), p>0,05
Infekcje górnych dróg oddechowych	*RR=0,75 (95% CI: 0,28; 2,03), p>0,05
Ból głowy	*RR=1,01 (95% CI: 0,46; 2,20), p>0,05
Ból zatok	*RR=1,51 (95% CI: 0,57; 3,99), p>0,05
Senność	*RR=0,34 (95% CI: 0,05; 2,31), p>0,05
Napięciowe bóle głowy	*RR=2,16 (95% CI: 0,93; 5,02), p>0,05
Zatkanie nosa	*RR=2,01 (95% CI: 0,27; 15,28), p>0,05
Łącznie senność/ zmęczenie	*RR=1,34 (95% CI: 0,05; 3,62), p>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	*Peto OR=7,50 (95% CI: 0,47; 120,44), p>0,05

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

W odniesieniu do jednośrodkowego badania klinicznego [2] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem próby, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pojedynczych dawek desloratadyny i lewocetyryzyny jakoś przedstawionych wyników określono jako średnią, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony również jako średni (klasa B poziomu dowodów ze względu na jednośrodkowy charakter badania).

Tabela 210. Ocena jakości danych z badania [3].

Rodzaj badań: wielośrodkowe, pilotażowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak opisu metody randomizacji oraz zamaskowania.	
Komentarz: w badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, a jedynie surogaty, okres obserwacji wynosił 2 tygodnie.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5 mg/dobę)	
Zmiany nasilenia łącznych objawów nosowych (TSS)	na, ^p<0,05
Zmiany nasilenia niedrożności nosa mierzone za pomocą rynomanometru	na, ^p<0,05
Zmiany stężenia IL-4 w wydzielinie błony śluzowej nosa	na, ^p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
brak danych w publikacji	

^ wartości podane w publikacjach referencyjnych. na - niemożliwe do oszacowania.

W odniesieniu do wielośrodkowego badania klinicznego [3] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną desloratadyny i lewocetyryzyny podawanych przez okres 2 tygodni jakoś przedstawionych wyników określono jako średnią, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został również oceniony jako średni (klasa B poziomu dowodów).

Tabela 211. Ocena jakości danych z badania [4].

Rodzaj badań: jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym; typu IIA	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: podano opis metody randomizacji, brak opisu metody zamaskowania.	
Komentarz: w badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, a jedynie surogaty, zastosowano pojedyncze dawki leków z jednoczesną próbą prowokacyjną, okres obserwacji wynosił 24 godziny po podaniu pojedynczych dawek leków.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg vs lewocetyryzyna 5 mg)	
Zmiany nasilenia łącznych objawów nosowych (TSS)	^MD=1,13 (95% CI: 0,08; 2,17), p<0,05
Zmiany nasilenia kichania	^MD=0,88 (95% CI: 0,15; 1,60), p<0,05
Zmiana nasilenia wycieku wydzieliny	^MD=1,38 (95% CI: 0,30; 2,53), p<0,05
Zmiana szczytowego przepływu wdechowego przez nos (PNIF)	^MD= -0,33 (95% CI: -1,16; 0,49), p>0,05
Zmniejszenie wycieku wodnistej wydzieliny (w czasie ekspozycji na alergen)	*RB=1,58 (95% CI: 1,03; 2,60), p<0,05
Zmiany stężenia IL-5, IL-8, eotaksyny oraz eozynofili w wydzielinie błony śluzowej nosa	na, ^p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
brak danych w publikacji	

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

W odniesieniu do jednośrodkowego badania klinicznego [4] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pojedynczych dawek desloratadyny i lewocetyryzyny jakość przedstawionych wyników określono jako średnią, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony również jako średni (klasa B poziomu dowodów ze względu na jednośrodkowy charakter badania).

Tabela 212. Ocena jakości danych z badania [5].

Rodzaj badań: wielośrodkowe, pilotażowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak opisu metody randomizacji oraz zamaskowania.	
Komentarz: w badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, a jedynie surogaty, okres obserwacji wynosił 4 tygodnie.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5 mg/dobę)*	
Zmiany nasilenia łącznych objawów nosowych (TSS)	na, ^p>0,05
Zmiany nasilenia indywidualnych objawów nosowych	na, ^p>0,05
Zmiany stężenia IL-4 w wydzielinie błony śluzowej nosa	na, ^p>0,05
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 5 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5 mg/dobę)	
raportowano 1 przypadek sedacji (w publikacji nie podano w jakiej grupie)	

^ wartości podane w publikacjach referencyjnych. na - niemożliwe do oszacowania.

W odniesieniu do wielośrodkowego badania klinicznego [5] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny podawanych przez okres 4 tygodni jakość

przedstawionych wyników określono jako średnią, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony jako B.

Tabela 213. Ocena jakości danych z badania [6].

Rodzaj badań: jednośrodkowe badanie RCT, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: nie podano opisu metody randomizacji, nie podano informacji dotyczących zamaskowania próby.	
Komentarz: w badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, a jedynie surogaty, okres obserwacji wynosił 4 tygodnie.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5 mg/dobę)	
Zmiany nasilenia łącznych objawów nosowych i ocznych (TSS)	na, ^p>0,05
Zmiany stężenia IL-6 w wydzielinie błony śluzowej nosa	na, ^p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
brak danych w publikacji	

^ wartości podane w publikacjach referencyjnych. na - niemożliwe do oszacowania.

W odniesieniu do randomizowanego badania klinicznego [6], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną desloratadyny i lewocetyryzyny podawanych przez okres 4 tygodni jakość przedstawionych wyników określono jako średnią, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony jako B ze względu na jednośrodkowy charakter badania.

Tabela 214. Ocena jakości danych z badania [7].

Rodzaj badań: jednośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym; typu IIA	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: podano opis metody zamaskowania, brak opisu metody randomizacji.	
Komentarz: w badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, a jedynie surogaty, zastosowano pojedyncze dawki leków z jednoczesną próbą prowokacyjną, okres obserwacji wynosił 60 minut od podania pojedynczych dawek leków oraz wykonania donosowej próby prowokacyjnej.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg vs lewocetyryzyna 5 mg)	
Zmiany szczytowego przepływu wdechowego w okresie 60 minut po wykonaniu próby prowokacyjnej	na, ^p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
brak danych w publikacji	

^ wartości podane w publikacjach referencyjnych. na - niemożliwe do oszacowania.

W odniesieniu do jednośrodkowego badania klinicznego [7] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pojedynczych dawek desloratadyny i lewocetyryzyny jakość przedstawionych wyników określono jako średnią, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony jako średni (klasa B poziomu dowodów ze względu na jednośrodkowy charakter badania).

Tabela 215. Ocena jakości danych z badania [8].

Rodzaj badań: retrospektywne badanie kohortowe; typu IIIC	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): niska	Ocena poziomu dowodów: C
Ograniczenia metod: badanie retrospektywne równoczesową grupą kontrolną.	
Komentarz: badanie o niższej wiarygodności, brak danych odnośnie dawkowania desloratadyny i lewocetyryzyny.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna vs lewocetyryzyna)	
nie oceniano	
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna vs lewocetyryzyna)	
Wystąpienie senności/sedacji	\wedge OR=4,90 (95% CI: 2,40; 10,02), p<0,05
Wystąpienie senności/sedacji i innych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy	\wedge OR=5,12 (95% CI: 2,51; 10,43), p<0,05

\wedge wartości podane w publikacjach referencyjnych.

W odniesieniu do retrospektywnego badania kohortowego [8], w którym bezpośrednio porównywano profil bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny jakość przedstawionych wyników określono jako średnią, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony najniżej (klasa C poziomu dowodów ze względu na brak randomizacji).

Tabela 216. Ocena jakości danych z badania [9].

Rodzaj badań: abstrakt badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym; typu IIA	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): na	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak możliwości oszacowania metody randomizacji oraz zamaskowania.	
Komentarz: badanie dostępne jedynie w postaci abstraktu. Okres leczenia wynosił 7 dni, a okres wymywania (ang. <i>wash-out period</i>) kolejne 7 dni. W abstrakcie nie podano dawek, w jakich zastosowano analizowane preparaty. W czasie leczenia zastosowano jednocześnie próby prowokacyjne, a analizowaną populację stanowili pacjenci z atopią.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna vs cetyryzyna vs placebo)	
Redukcja nasilenia indukowanych zmian skórnych względem placebo	na, \wedge p<0,001
Redukcja nasilenia indukowanych zmian skórnych względem cetyryzyny	na, \wedge p>0,05
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna vs cetyryzyna vs placebo)	
nie oceniano	

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

W odniesieniu do badania klinicznego [9] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w którym bezpośrednio porównywano efekty farmakodynamiczne desloratadyny oraz cetyryzyny podawanych przez okres 7 dni jakość przedstawionych wyników określono jako niską ponieważ badanie dostępne było tylko w postaci abstraktu (brak pełnego tekstu), a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony jako średni (klasa B poziomu dowodów).

Tabela 217. Ocena jakości danych z badania [10].

Rodzaj badań: jednośrodkowe RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: podano opis metody zamaskowania, brak opisu metody randomizacji.	
Komentarz: w badaniu zastosowano różne dawki desloratadyny oraz lewocetyryzyny (w obu grupach zwiększano dawki od 5 mg/dobę do 10 mg, 20 mg/dobę w odstępach co tygodniowych, w 3. tygodniu możliwa była zmiana leczenia na alternatywne w dawce 20 mg/dobę), okres obserwacji wynosił 4 tygodnie (7 dni dla określonej dawki leku).	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5-20 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5-20 mg/dobę)	
>50% poprawa w zakresie odczucia komfortu ocenianego w skali VAS dla dawek 5 mg/dobę	*RB=0,76 (95% CI: 0,47; 1,22), p>0,05
>50% poprawa w zakresie odczucia komfortu ocenianego w skali VAS dla dawek 10 mg/dobę	*RB=0,85 (95% CI: 0,58; 1,21), p>0,05
>50% poprawa w zakresie odczucia komfortu ocenianego w skali VAS dla dawek 20 mg/dobę	*RB=0,83 (95% CI: 0,60; 1,12), p>0,05
Profil bezpieczeństwa kliniczna (desloratadyna 5-20 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5-20 mg/dobę)	
Jakiegokolwiek działania niepożądanego (dla dawek 5-20 mg/dobę łącznie)	*RR=1,83 (95% CI: 0,78; 4,42), p>0,05

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W odniesieniu do badania klinicznego [10] przeprowadzonego z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny podawanych przez okres 4 tygodni jakość przedstawionych wyników określono jako wysoką, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony jako średni (klasa B poziomu dowodów) ze względu na jednośrodkowy charakter badania.

Tabela 218. Ocena jakości danych z badania [11]-[12].

Rodzaj badań: wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: podano opis metody zamaskowania, brak opisu metody randomizacji.	
Komentarz: okres obserwacji wynosił 4 tygodnie.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5 mg/dobę)	
Zmiany nasilenia świądu w skali 4-stopniowej	^MD=0,13 (95% CI: 0,04; 0,22), p<0,05
Zmiany czasu trwania świądu w skali 4-stopniowej	^MD=0,12 (95% CI: 0,03; 0,22), p<0,05
Zmiany liczby bąbli w skali 4-stopniowej	^MD=0,04 (95% CI: -0,04; 0,13), p>0,05
Zmiany wielkości bąbli w skali 4-stopniowej	^MD=0,08 (95% CI: -0,01; 0,17), p>0,05
Łączna ocena nasilenia CIU (łącznie dla nasilenia świądu oraz liczby bąbli pokrzywkowych)	*MD=0,17 (95% CI: 0,01; 0,34), p<0,05
Ogólna ocena zadowolenia pacjentów z efektów leczenia w skali DLQI	*MD= -0,29 (95% CI: -0,65; 0,07), p>0,05
Ogólna ocena zadowolenia lekarzy z efektów leczenia w skali DLQI	*MD= -0,19 (95% CI: -0,54; 0,16), p>0,05
Łączna ocena zmian jakości życia w skali DLQI (w pierwszym tygodniu leczenia)	*MD=0,55 (95% CI: -0,26; 1,36), p>0,05
Łączna ocena zmian jakości życia w skali DLQI	*MD=0,57 (95% CI: -0,14; 1,28), p>0,05
Zadowolenie pacjentów z efektów leczenia w skali VAS	*RB=0,98 (95% CI: 0,95; 1,01), p>0,05
Brak wpływu objawów na sen w czasie 4 tygodni	*RB=0,96 (95% CI: 0,87; 1,06), p>0,05
Stosowanie się do zaleceń lekarskich w 80-120% (wysoki ang. <i>compliance</i>)	*RB=0,99 (95% CI: 0,97; 1,02), p>0,05

Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 5 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5 mg/dobę)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	*RR=0,87 (95% CI: 0,71; 1,05), p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	*RR=0,81 (95% CI: 0,57; 1,16), p>0,05
Co najmniej 1 działanie niepożądane będące przyczyną wycofania z badania	*RR=0,73 (95% CI: 0,18; 2,91), p>0,05
Suchość w jamie ustnej	*RR=0,49 (95% CI: 0,13; 1,77), p>0,05
Zmęczenie	*RR=0,98 (95% CI: 0,45; 2,11), p>0,05
Bóle głowy	*RR=2,10 (95% CI: 0,89; 4,96), p>0,05
Senność	*RR=0,49 (95% CI: 0,26; 0,93), p<0,05

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

W odniesieniu do wielośrodkowego badania klinicznego [11]-[12] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny podawanych przez okres 4 tygodni jakość przedstawionych wyników określono jako wysoką, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Tabela 219. Ocena jakości danych z badania [13].

Rodzaj badań: abstrakt badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): na	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak możliwości oszacowania metody randomizacji oraz zamaskowania.	
Komentarz: badanie dostępne jedynie w postaci abstraktu, okres obserwacji wynosił 6 tygodni.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5 mg/dobę)	
Odpowiedź na zastosowane leczenie w skali 0-5	na, ^p=0,0468
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 5 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5 mg/dobę)	
Sedacja/senność oceniana w skali: VAS	na, ^p=0,0456
Sedacja/senność oceniana w skalach: ESS, SSS	na, ^p>0,05

^ wartości podane w publikacjach referencyjnych. na - niemożliwe do oszacowania.

W odniesieniu do badania klinicznego [13] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny podawanych przez okres 6 tygodni jakość przedstawionych wyników określono jako niską ponieważ badanie dostępne było tylko w postaci abstraktu (brak pełnego tekstu), a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony jako średni (klasa B poziomu dowodów).

Tabela 220. Ocena jakości danych z badania [14].

Rodzaj badań: Badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym; typu IIA	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: nie przedstawiono opisu metody randomizacji oraz metody zamaskowania.	
Komentarz: w badaniu zastosowano pojedyncze dawki desloratadyny oraz lewocetyryzyny, a także wykonano jednoczesną próbę prowokacyjną. Analizowaną populację stanowili pacjenci z atopią. Okres obserwacji wynosił do 24 godzin od podania leków i wykonania próby prowokacyjnej.	

Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg vs lewocetyryzyna 5 mg vs placebo – dawki pojedyncze)	
Redukcja nasilenia indukowanych zmian skórnych względem placebo	na, $\wedge p < 0,05$
Redukcja nasilenia indukowanych zmian skórnych względem lewocetyryzyny w czasie 12 godzin od podania leków	na, $\wedge p < 0,001$ (na korzyść lewocetyryzyny)
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 5 mg vs lewocetyryzyna 5 mg vs placebo – dawki pojedyncze)	
Wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego	*RR=4,00 (95% CI: 0,68; 25,44), $p > 0,05$

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

W odniesieniu do badania klinicznego [14] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem w schemacie skrzyżowanym, w którym bezpośrednio porównywano efekty farmakodynamiczne pojedynczych dawek desloratadyny i lewocetyryzyny jakość przedstawionych wyników określono jako średnią, podobnie jak poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C (klasa B poziomu dowodów).

Tabela 221. Ocena jakości danych z badania [15]-[16].

Rodzaj badań: abstrakt badania RCT z podwójnym zamaskowaniem próby, przeprowadzone w grupach równoległych; typu IIA	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): na	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak możliwości oszacowania metody randomizacji oraz zamaskowania.	
Komentarz: wyniki badania przedstawiono w oparciu o informacje abstraktu oraz rejestru badań klinicznych. Okres leczenia wynosił 8 dni, po których wykonano próby prowokacyjne (do 20. dnia od randomizacji). Analizowaną populację stanowili pacjenci z atopią.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (desloratadyna 5 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5 mg/dobę)	
Czas utrzymywania się przeciwhistaminowego efektu supresyjnego w obrębie indukowanych zmian skórnych	5 dni \pm 1,65 vs 4 dni \pm 1,60, $\wedge p > 0,05$
Profil bezpieczeństwa (desloratadyna 5 mg/dobę vs lewocetyryzyna 5 mg/dobę)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	*RR=7,50 (95% CI: 0,47; 120,44), $p > 0,05$
Bóle nadbrzusza	*Peto OR=7,39 (95% CI: 0,15; 372,38), $p > 0,05$
Suchość jamy ustnej	*Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820), $p > 0,05$
Nudności	*RR=1,00 (95% CI: 0,11; 8,96), $p > 0,05$
Wymioty	*Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820), $p > 0,05$
Astenia	*RR=1,00 (95% CI: 0,11; 8,96), $p > 0,05$
Nieżyt nosa	*Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820), $p > 0,05$
Szttywność mięśni	*Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820), $p > 0,05$
Bóle głowy	*Peto OR=7,39 (95% CI: 0,15; 372,38), $p > 0,05$
Senność	*RR=0,50 (95% CI: 0,07; 3,41), $p > 0,05$
Bezsennaść	*Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820), $p > 0,05$
Zaburzenia miesiączkowania	*Peto OR=7,39 (95% CI: 0,15; 372,38), $p > 0,05$
Objawy astmatyczne	*Peto OR=0,135 (95% CI: 0,003; 6,820), $p > 0,05$
Kaszel	*RR=1,00 (95% CI: 0,11; 8,96), $p > 0,05$
Ból gardła i krtani	*Peto OR=7,39 (95% CI: 0,15; 372,38), $p > 0,05$

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

W odniesieniu do badania klinicznego [15]-[16] przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem w grupach równoległych, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną (efekty farmakodynamiczne) i profil bezpieczeństwa desloratadyny i lewocetyryzyny podawanych przez 8 dni jakość przedstawionych wyników określono jako niską ponieważ badanie dostępne było tylko w postaci abstraktu oraz wstępnych wyników przedstawionych na stronie rejestru badań klinicznych (brak pełnego tekstu). Poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony jako średni (klasa B poziomu dowodów).

18.14. Tabele pomocnicze

Tabela 222. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

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

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

Tabela 223. Opis arkusza skali Jadad.

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

Tabela 224. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:	Zwiększ punktację w przypadku, gdy:			
Ograniczenia w metodycie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		

Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 225. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

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

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

Tabela 226. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

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

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

Tabela 227. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych, kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Punkt (*)	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana	
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
Raportowanie przez samego chorego			
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak		
	Nie		
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik)	
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	

Pytanie		Punkt (*)	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
Brak informacji			

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL:

<http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 228. Formularz ekstrakcji danych z badań.

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

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

www.centrumhta.com

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

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

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

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

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